

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
UNIVERSITE LYON-SUD

Année 1978 - N° 335

LE DEVENIR DES GALACTOSEMIQUES

A propos de 17 observations.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

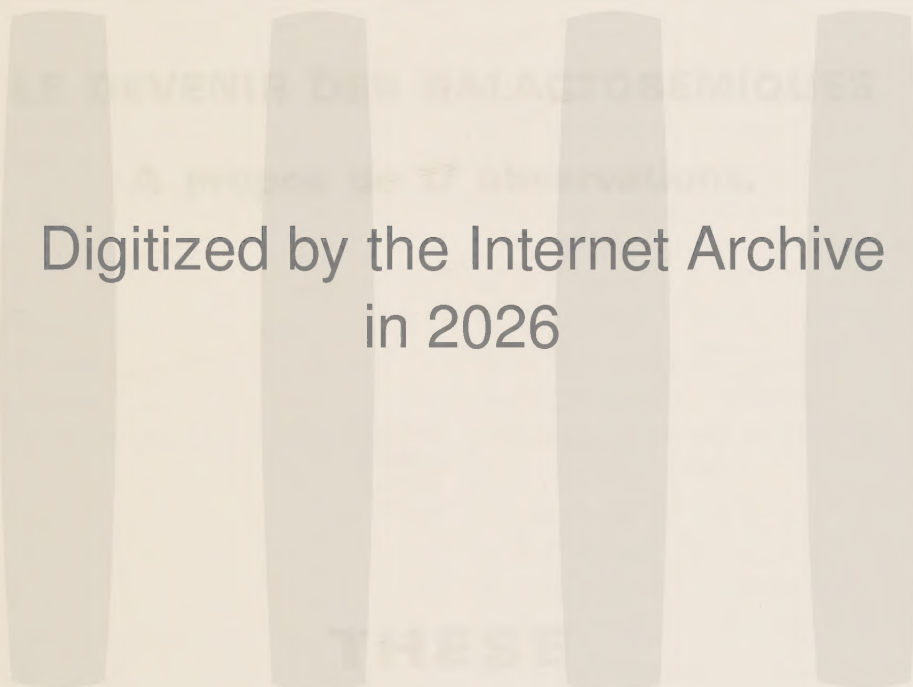
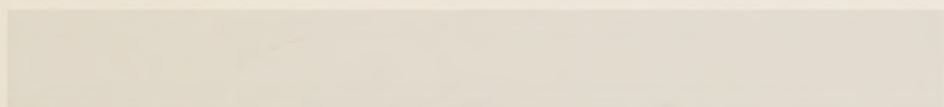
Arnaud GERBAY

né le 12 Avril 1949

à ROANNE (Loire)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ AUSTRIENNE

Année 1955 - 56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 20 Septembre 1955

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Arnold GERBAY

né le 15 Avril 1919

https://archive.org/details/IA41554217_0013

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
UNIVERSITE LYON-SUD

Année 1978 - N°

LE DEVENIR DES GALACTOSEMIQUES
A propos de 17 observations.

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Septembre 1978

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Arnaud GERBAY

né le 12 Avril 1949

à ROANNE (Loire)

UNIVERSITE FLANDRE-ARTECH - 4713

- THESE -

UNIVERSITE LYON-III

1971

1971 - 1972

1971

LE DEVENIR DES GALACTOSOMIQUES

A propos de 17 observations



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Septembre 1971

pour obtenir le grade de Docteur en Astronomie

par

Arnaud GERBAY

né le 12 Avril 1938

A ROANNE (Loire)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. P. BRULA
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Docteur J.J. COMTET (MCA)
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE

PRESIDENT : Monsieur le Professeur M. JEUNE

ASSESSEURS : Monsieur le Professeur F. LARBRE
Monsieur le Professeur Agrégé P. GUIBAUD
Monsieur le Professeur F. FREYCON

A Blandine

A Caroline

A mes parents

A ma belle mère

A ma famille et ma belle famille

A mes amis

A notre président de jury

Monsieur le Professeur M. JEUNE

Ayant eu la chance et l'honneur d'être de ses élèves,
nous resterons marqué par la justesse de son jugement,
l'étendue de ses connaissances, mais aussi pour la grande
courtoisie dont il fait preuve.

Nous le remercions d'avoir bien voulu juger ce travail.

A nos juges

Monsieur le Professeur LARBRE

Nous espérons à son contact avoir appris autant à raisonner sur le cas clinique qu'à estimer et respecter l'enfant que nous aurons à soigner.

Monsieur le Professeur FREYCON

Il nous a enseigné la pédiatrie avec la rigueur et le dynamisme qu'on lui connaît. Nous avons pu apprécier à son contact ses qualités d'honnêteté intellectuelle et de sensibilité dont nous saurons nous inspirer.

Monsieur le Professeur GUIBAUD

Il a su nous guider dans ce travail avec la gentillesse, la discrétion et la compétence qui le caractérisent.

Nous remercions :

Messieurs les Professeurs JEUNE
MONNET
FRANCOIS
LARBRE
GILLY
et BETHENOD

d'avoir bien voulu nous donner accès à leurs observations
de galactosémie.

Nous remercions également :

- . L'équipe du Laboratoire d'Enzymologie de Monsieur le
Professeur COTTE à l'Hôpital DEBROUSSE et tout parti-
culièrement Mademoiselle Claude DORCHE.
- . Ainsi que les équipes de neuropsychiatrie infantile
des Hôpitaux de LYON et de SAINT-ETIENNE.

S O M M A I R E

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I - MATERIEL ET METHODES	3
CHAPITRE II - NOS OBSERVATIONS	7
CHAPITRE III - LE DEVENIR DES GALACTOSEMIQUES :	52
1 - LES SIGNES HEPATIQUES	52
2 - LES SIGNES RENAUX	55
3 - LES SIGNES OCULAIRES	56
4 - LA CROISSANCE	57
5 - LE DEVELOPPEMENT PSYCHOINTELLECTUEL ...	63
CHAPITRE IV - DISCUSSION SUR LE PRONOSTIC	72
CHAPITRE V - SURVEILLANCE D'UN GALACTOSEMIQUE ET PREVENTION GENETIQUE	85
CONCLUSIONS	90
BIBLIOGRAPHIE	92

I N T R O D U C T I O N

La connaissance de la galactosémie congénitale a beaucoup progressé depuis le premier cas décrit par VON REUSS en 1908 (50). D'abord GOPPERT en 1917 (23) attire l'attention sur le caractère familial de l'affection. MASON en 1935 (42) étudie les données cliniques et l'effet de la charge en galactose. HOLZEL et KOMROWER (28 - 37) signalent l'hyperaminoacidurie et la protéinurie évoluant de façon parallèle au régime en galactose. Le premier cas français est décrit en 1953 (15). Puis BERNHEIM, FRANCOIS et Coll. dénombrent 93 cas dans la littérature en 1955 (3).

L'approche biochimique de la maladie basée sur les travaux initiaux de LELOIR, sera réalisée en Angleterre par SCHWARZ et KOMROWER (57 - 38) qui observent l'accumulation de galactose - 1 - phosphate dans les hématies et révèlent ainsi le lieu du déficit enzymatique en 1955. Un an plus tard KALCKAR et ANDERSON confirment cette hypothèse en réalisant un dosage spécifique de la galactotransférase (par étude de la consommation de l'U.D.P. Glucose (1, 35).

Les progrès ultérieurs dans la connaissance de la maladie concernent l'étude du métabolisme du galactose marqué (60), la simplification des méthodes de dosage enzymatique, notamment par la mise au point du spot-test de BEUTLER applicable au dépistage néonatal, (5, 6) l'étude du mécanisme physiopathologique avec les modèles animaux, la découverte de différents variants de la maladie (4 - 60 - 54 - 8 - 47). Enfin plus récemment est mis au point

le diagnostic prénatal de la galactosémie par amniocentèse (45 - 19 - 48) tandis que la localisation du gène est attribué au chromosome 2 (63) puis au chromosome 3 (64).

L'évolution à long terme de la maladie reste cependant malconnue, les travaux qui lui sont consacrés sont peu nombreux (13 - 31 - 27 - 39 - 21) et beaucoup de questions restent posées, étant donné le caractère très variable des résultats obtenus sur le plan du développement cérébral, quant au mode de surveillance et à l'attitude thérapeutique précise, notamment en ce qui concerne la sévérité et la durée du régime.

L'objet de ce travail a été de réunir les observations de la région Lyonnaise, d'étudier les conditions du diagnostic et de la surveillance, d'apprécier l'évolution des signes cliniques de la maladie au stade précoce, puis l'évolution à long terme pour la croissance et le développement psychique, en revoyant personnellement les enfants aussi souvent que cela a été possible, d'essayer enfin en discutant sur les éléments du pronostic, à la lumière des données de la littérature, d'en déduire une attitude thérapeutique et préventive vis à vis de la maladie.

CHAPITRE I

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Nous avons réuni 17 observations d'enfants appartenant à 15 fratries ayant été hospitalisés dans les services de pédiatrie des villes de LYON et de SAINT-ETIENNE.

- Observations 1 - 2 - 4 dans le service du Professeur JEUNE à LYON.
- Observation 5 dans le service du Professeur BETHENOD à LYON.
- Observation 3 dans le service du Professeur BETHENOD puis du Professeur JEUNE à LYON.
- Observations 6 - 12 dans le service du Professeur LARBRE à LYON.
- Observation 7 dans le service du Professeur GILLY à LYON.
- Observations 8 - 9 dans le service du Professeur FRANCOIS à LYON.
- Observation 15 dans le service du Professeur BERNHEIM à LYON.
- Observations 13 - 14 - 16 dans le service du Professeur MONNET à LYON.
- Observations 10 - 11 - 17 dans le service du Professeur FREYCON à St Etienne.

Ces observations recouvrent une période de près de 20 ans, allant de 1957 à 1976.

Observations exclues :

3 observations ont été exclues, il s'agit d'enfants décédés :

- G.L. né en 1969, décédé à 3 semaines dans un tableau de défaillance hépatique. Le diagnostic est confirmé par l'absence d'activité enzymatique dans les globules rouges (méthode de BEUTLER).

- T.P. née en 1960 est la soeur aînée de l'observation 9. Elle décède à 5 mois dans un tableau de cirrhose avec complications infectieuses, sans cataracte.

- B.C. né en 1965. 5e enfant, décédé à 26 jours dans un tableau d'insuffisance hépatique avec ictère. Présence d'une galactosurie isolée. Pas d'étude enzymatique dans les globules rouges.

Répartition selon l'âge :

- 9 enfants ont moins de 5 ans : obs. 5, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 17.

- 3 enfants ont entre 5 et 10 ans : obs. 1, 2, 3.

- 5 enfants ont plus de 10 ans : obs. 4, 8, 9, 15, 16.

Modalités de diagnostic :

Dans 16 observations sur 17, le diagnostic a été porté par étude de l'activité enzymatique des globules rouges.

Dans l'obs. 4 ce fut par le test de consommation de l'UDP glucose de ANDERSON et KALCKAR (1). Diagnostic confirmé par un test de charge en galactose.

Dans l'obs. 8 fut utilisée la méthode de HERS étudiant le dégagement de CO₂ marqué après adjonction de galactose marqué à un hémolysat (17).

Dans les 14 observations restantes (1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17) le diagnostic a été effectué par mesure de l'activité enzymatique des globules rouges selon la méthode de BEUTLER et BALUDA (6).

Le diagnostic n'était d'ailleurs qu'une confirmation pour l'obs. 9 déjà inventoriée par la méthode d'Anderson et pour l'obs. 16 par la méthode de HERS. L'obs. 6 a de plus bénéficié d'une étude de l'activité enzymatique des hépatocytes prélevés par biopsie.

Seule l'obs. 15 n'a pas donné lieu à une mesure d'activité enzymatique. Mais ce cas est confirmé par le diagnostic établi chez la soeur (obs. 16) par la méthode de BEUTLER.

Modalités de surveillance

Le caractère rétrospectif de ce travail rend compte de l'hétérogénéité obligatoire rencontrée à l'étude des différents cas.

Nous avons revu personnellement 9 des enfants de cette série :

- Dans 5 cas il s'agissait de consultations : (obs. 1, 2, 4, 15, 16).

- Dans 4 cas les enfants ont été revus en courte hospitalisation (obs. 3, 5, 9, 12).

- Dans les 8 derniers cas, les données ont été obtenues par l'étude du dossier, auxquelles venaient s'ajouter les renseignements donnés par les personnes suivant habituellement l'enfant.

Le protocole effectué en cas de consultation hospitalière ou d'hospitalisation a comporté :

- un dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire (36).

- une confirmation éventuelle de l'absence d'activité enzymatique des hématies.

- tests biologiques hépatiques : transaminases, tests hépatiques, prothrombine, α foeto protéine - γ GT. Electrophorèse des protéines sanguines. De plus clearance à la BSP pour les observations (3, 5, 9, 12). (Injection I.V. de 150 mg de BSP/m² de surface corporelle. Dosages à 5, 10, 15 et 45 mn. Normale = 0,145 $\pm$ 0,035).

- une étude de l'âge osseux.

- un examen à la lampe à fente (L.A.F.) s'il n'avait pas été réalisé récemment, enfin un entretien psychologique avec les parents, et une évaluation du quotient intellectuel de l'enfant ou de son quotient de développement pour les plus jeunes. La diversité des équipes de psychologues de différents hôpitaux, et des méthodes utilisées (Test de WECHSLER - TERMANN MERRILL - WISC et BRUNET LEZINE) apporte un élément d'hétérogénéité certain à cette étude. Cependant, par commodité de langage, nous utiliserons le terme général de quotient ou de niveau intellectuel pour qualifier le développement cérébral de ces enfants.

CHAPITRE II

N O S O B S E R V A T I O N S

O B S E R V A T I O N N° 1

G.C. premier enfant de sexe masculin naît le 5 janvier 1969 de parents en bonne santé, à terme. L'accouchement s'est déroulé normalement et le poids de naissance est de 3 kg 490. Il n'y a pas eu de régime restrictif pendant la grossesse.

Un ictère tardif apparaît au 12e jour et dure 8 jours. Les signes digestifs présents dès les premiers jours de vie sous forme d'anorexie et de vomissements, s'accroissent à la 3e semaine de vie, sans diarrhée. A un mois de vie sont notés des troubles du comportement l'enfant étant **anormale-**ment apathique et endormi. L'augmentation de volume de l'abdomen en rapport avec un syndrome ascitique à la 5e semaine, motive l'hospitalisation à l'Hôpital de CHALONS/SAONE puis le transfert à l'hôpital Debrousse, où l'on note :

- Une hypotrophie, poids : 3 kg 500 à 6 semaines de vie, identique au poids de naissance.

- Sur le plan hépatique : un syndrome ascitique avec hépatomégalie à 3 travers de doigt, un subictère, une défaillance hépatique biologique avec hypoprotéïnémie et chute des facteurs de coagulation. Discrète élévation des transaminases et de la bilirubine mixte.

- Sur le plan rénal : méliturie à 32 g/l identifiée comme galactosurie isolée en chromatographie.

Discrète albuminurie à 0,60 g/l de type tubulaire à l'électrophorèse.

Hyperaminoacidurie à 10 mg/kg/24 h d'azote aminé urinaire).

Il n'y a pas de cataracte à l'examen à la lampe à fente (L.A.F.).

Le diagnostic est effectué à six semaines de vie. L'étude de la galactotransférase des globules rouges montre un taux nul. (BEUTLER).

L'enfant est mis au GALACTOMIN.

Il sera revu régulièrement par son médecin traitant. De plus à trois mois et demi, trois ans et sept ans avec dosages de galactose 1 phosphate érythrocytaire trouvés nuls. Le régime est suivi de façon stricte à base de GALACTOMIN, remplacé récemment par AL 110.

Evolution

Sur le plan staturo pondéral : est marquée par une stagnation, pendant 15 jours en rapport avec une diarrhée puis reprise spectaculaire de 1 800 g au cours des six semaines suivantes. L'évolution staturo pondérale ultérieure est normale.

Sur le plan hépatique : on note une disparition des sels et pigments biliaires urinaires au 10e jour de régime. Une clearance à la B.S.P. est légèrement abaissée à 0,100 à 1 mois et demi. Une prothrombinémie à 47 % le 10e jour et 100 % à un mois de régime.

Sur le plan rénal : disparition progressive de la méliturie : 5 g/l à 48 H, inférieure à 1 g/l au 10e jour. L'albuminurie est à 0,10 g/l le 3e jour de régime. L'aminoacidurie est contrôlée normale après un mois de régime.

Sur le plan oculaire : persistance de l'absence de lésions cristalliniennes.

Etat actuel :

L'enfant est âgé de 8 ans.

Poids, taille et âge osseux sont normaux.

L'examen ophtalmologique (1976) est normal.

Pas d'anomalie de la cytochimie urinaire, ni des tests hépatiques pratiqués (sans B.S.P.).

L'examen clinique de l'enfant en particulier neuropsychique donne les résultats suivants :

- L'enfant est en cours préparatoire, ce qui correspond à un retard scolaire de 1 à 2 ans, il appartient à un milieu familial favorable.

- Son Q.I. évalué par le test de WECHSLER pour enfants est de 72.

- Les principales difficultés portent sur les facultés de logique et d'abstraction mais malgré une très bonne coopération de l'enfant, l'existence d'une grande émotivité le pénalise pour un certain nombre d'épreuves, enfin il est à noter un léger défaut de prononciation (chuintement).

RESUME :

Observation n° 1 - Né le 05/01/69

G.C. premier enfant. Pas de régime pendant la grossesse. Une soeur atteinte.

Signes cliniques avant diagnostic : signes trophiques hépatiques et rénaux. Pas de signe oculaire.

Diagnostic : à 6 semaines de vie. Dosage érythrocytaire (BEUTLER).

Régime Galactomin puis varié sans galactose. Récemment AL 110, bien suivi.

Evolution : 8 ans

Croissance foie rein oeil normaux

Développement intellectuel : Q/I. 72

O B S E R V A T I O N N° 2

G.A. née le 30 octobre 1971 est le troisième enfant de la fratrie. Le frère aîné (Obs. 1) est porteur de la galactosémie, le 2e enfant est sain. La mère a suivi un régime excluant la galactose pendant la grossesse. L'enfant naît à terme avec un poids de 3 kg 610 et une taille de 52 cm.

Le diagnostic est effectué à la naissance montrant une activité nulle en galactotransférase érythrocytaire (BEUTLER). L'enfant est mise d'emblée au GALACTOMIN, puis à l'AL 110 depuis l'âge de 5 ans. Le régime est suivi de façon correcte. L'évolution clinique est favorable, hormis l'existence de vomissements presque quotidiens pendant le premier mois de vie et l'enfant n'est pas hospitalisée.

La surveillance est surtout clinique effectuée par le médecin traitant. Le poids et la taille sont situés entre la moyenne et + 1 D.S. pour l'âge, à 3 mois, 2 ans et 4 ans. Le développement psycho-moteur est jugé normal. L'enfant marche à 18 mois, comme sa soeur indemne. Il n'est pas observé de signe oculaire (examen à la L.A.F. normal à l'âge de 5 ans). Le dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire effectué une seule fois montre un taux nul.

Etat actuel :

L'enfant est âgé de 6 ans et 9 mois et rentre au CE 1. Poids et taille se situent sur la ligne médiane. L'âge osseux est normal. L'examen clinique ne montre pas d'anomalie.

Cytochimie urinaire et tests de la fonction hépatique (sans B.S.P.) se montrent normaux.

L'examen psychologique de l'enfant donne un résultat satisfaisant à l'âge de 5 ans 5 mois. Son quotient intellectuel (tests de TERMAN-MERRIL) est évalué à 100. L'enfant est notée timide, mais souriante et coopérante, le niveau est bon pour son âge, notamment pour le vocabulaire. Il est noté comme chez son frère un léger zozotement.

RESUME :

Observation n° 2 - G.A. née le 30/10/71

Troisième enfant. Soeur de l'observation n° 1. Régime pendant la grossesse.

Pas de signe clinique.

Diagnostic néonatal par dosage érythrocytaire (BEUTLER).

Régime Galactomin puis varié sans galactose, récemment AL 110 bien suivi.

Evolution : 6 ans 9 mois

Croissance foie rein oeil normaux.

Q.I. 100 à 5 ans 5 mois.

O B S E R V A T I O N N° 3

I.C. 2e enfant d'une fratrie de trois, naît le 8 avril 1972 à la 39e semaine de grossesse, avec un poids de naissance de 3 kg. L'accouchement s'est déroulé normalement. Il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse.

L'enfant est hospitalisée au 12e jour de vie.

Elle présente des troubles digestifs dominés par une anorexie.

Une hypotrophie avec un déficit pondéral de 350 g par rapport au poids de naissance.

Un ictère tardif est apparu au 4e jour, il existe une discrète hématomégalie dure à l T.D.. On observe une hyperbilirubinémie libre à 10,5 mg/100 ml. Les tests hépatiques sont discrètement perturbés. La prothrombine est à 54 %. Le taux de transaminases est légèrement élevé (S.G.O.T. 38 u.. S.G.P.T. 36 u. pour une normale inférieure à 19 et 17 u.). Hypoalbuminémie à 21 g/l. Thrombopénie à 66 000/mm³.

Sur le plan rénal, on observe :

une méliturie (++) au clinitest) sans glycosurie vraie.

une protéinurie à 0,6 g/l, avec un tracé de type tubulaire net à l'immunoélectrophorèse. Une hyperamminoacidurie globale non chiffrée. L'azotémie est à 0,50 g/l avec tendance à l'acidose hyperchlorémique (Ccl à 114 mEq/l).

L'examen oculaire à la L.A.F. montre un aspect nuageux du cristallin dans ses couches antérieures et postérieures des deux côtés.

L'examen neurologique est subnormal, le réflexe de MORO et seulement noté incomplet.

Le diagnostic est effectué au 19e jour de vie, par mise en évidence du déficit enzymatique dans les globules rouges du sujet, activité nulle par la méthode de BEUTLER.

Le régime est introduit sous forme de GALACTOMIN puis NUTRAMIGEN, remplacé récemment par AL 110.

L'enfant est revue en consultation tous les deux mois pendant la première année puis tous les six mois à un an.

Le régime est correctement suivi.

Le taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire est trouvé nul à 5 mois, 7 mois, 9 mois, 14 mois, 4 et 5 ans.

Evolution :

Sur le plan staturo pondéral : sous GALACTOMIN, une bonne prise de poids est observée initialement : 500 g en 20 jours. La réapparition de petits troubles digestifs, régurgitations, selles étendues avec stagnation pondérale pendant 10 jours, fait instaurer une alimentation par NUTRAMIGEN permettant une reprise pondérale de 650 g en trois semaines. L'évolution ultérieure est favorable.

Disparition progressive de l'ictère avec chute du taux de bilirubine précédant d'ailleurs de quelques jours la mise en place du régime. Les transaminases légèrement élevées au 5e jour de régime sont contrôlées normales après trois semaines. Fibrinémie prothrombinémie et cofacteurs sont normaux dès le 5e jour de régime.

La méliturie disparaît dans la première semaine de régime (nulle au 9e jour). Disparition plus lente de la protéinurie qui est nulle à un mois mais notée à 0,10 g/l à six semaines de régime avec un tracé immunoélectrophorétique de type tubulaire.

L'hyperaminoacidurie est encore présente le 10e jour, absente à 6 semaines.

Les opacités cristalliniennes sont en nette diminution après un mois d'évolution. L'examen à la L.A.F. est normal à l'âge de trois ans et cinq ans.

Le développement neuro-psychique paraît se faire normalement au départ. Il est jugé tout à fait normal à cinq mois, sensiblement normal à trente mois, mais sont apparues des difficultés dans l'articulation des mots, qui justifient un traitement orthophonique. L'enfant se tient assise à 8 mois et marche à 15 mois. A noter que l'enfant a présenté une méningite à méningococque d'évolution rapidement favorable à l'âge de quatre mois.

L'état actuel :

A l'âge de 5 ans : la taille est à plus une D.S. pour l'âge, le poids normal, l'âge osseux également. L'examen ophtalmologique, la recherche de galactose 1 phosphate des hématies, la cytochimie urinaire et les épreuves fonctionnelles hépatiques ne montrent pas d'anomalie (clearance de la B.S.P. à 0,140). Il n'y a pas d'atteinte oculaire. Le développement psychomoteur est cependant imparfait, comme le constate la maman par rapport à son fils aîné. L'enfant est un peu maladroite, elle laisse facilement tomber son verre. Elle présente un défaut d'articulation encore net malgré les séances d'orthophonie, la parole est lente et la voix nasonnée.

L'examen psychologique montre que l'enfant est un peu instable, et que son attention est difficile à capter longtemps, bien qu'elle semble s'adapter volontiers à la situation d'examen.

Son quotient intellectuel voisin de 75 au test de Terman-Merrill à l'âge de six ans est cependant difficile à apprécier du fait du nombre de facteurs intervenant : langage, stabilité, motivation.

L'étude familiale : montre que le père est hétérozygote (16 u.) la mère possède un taux relativement bas 5,5 u., qui peut s'accorder avec une double hétérozygotisme galactosémique et Duarte. Les deux autres fils sont hétérozygotes galactosémiques.

RESUME :*Observation n° 3*

- I.C. née le 08/04/72. Pas de régime pendant la grossesse.

- Signes cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, rénaux et oculaires.

- Diagnostic à 19 jours de vie. Enzymatique (BEUTLER).

- Régime : GALACTOMIN près NUTRAMIGEN et récemment AL 110.

- Evolution : 5 ans.

. Poids - Taille - Foie - Rein normaux. Disparition des signes oculaires.

. Q.I. 75 à 6 ans. Problèmes orthophoniques, praxiques.

- oOo -

O B S E R V A T I O N N° 4

B.J. premier enfant de la fratrie naît le 12 juin 1957, de parents en bonne santé. Il est à terme (39e semaine), l'accouchement a nécessité un forceps pour souffrance foetale. Mais l'Apgar à la naissance est normal. Le poids de naissance est de 2 kg 920. Il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse.

La période néonatale est marquée par une hypotrophie (- 260 g par rapport au poids de naissance au 12e jour de vie) en rapport avec des difficultés alimentaires, anorexie, régurgitations, sans diarrhée.

L'enfant est hospitalisé à 24 jours de vie.

Il est hypotrophique (2 kg 550)

Il n'y a pas d'ictère cliniquement (bilirubinémie libre à 2 mg/100 ml) mais l'abdomen est ballonné, le foie est dur et à 3 travers de doigt, la rate est accrochée, il y a une hydrocèle. Les tests hépatiques sont discrètement perturbés.

Il existe une méliturie 1,30 g/l correspondant en chromatographie à du galactose ; les sucres réducteurs sanguins sont à 2,40 g/l. Il n'y a pas d'albuminurie, mais une hyperamminoacidurie (69 mg/l).

Pas de cataracte à l'examen à la L.A.F.

Le développement neuropsychique paraît normal.

Le diagnostic est effectué à 27 jours de vie et l'enfant est alors mis au régime.

Le diagnostic sera confirmé :

Par une épreuve de régime lacté, qui provoque la réapparition de signes cliniques et de galactose urinaire.

Ultérieurement à l'âge de 6 ans : par un test de charge orale en galactose (1 g/kg) et par le dosage de la galactose 1 phosphate uridyltransférase des hématies (méthode d'ANDERSON) qui montre une activité nulle ($T = 2,2$ u.).

Le régime est institué à 27 jours, il consiste pendant 15 jours en un régime synthétique à base d'hyperprotidine, huile d'olive, saccharose et dextrine-maltose.

Puis le relais est pris par VEGLACT B.

L'enfant est suivi par son médecin traitant, et sera revu à 3 ans et demi, 6 ans, 10 ans.

A l'âge de 6 ans, le régime est noté comme mal suivi, puisque l'enfant absorbe fromage et différents produits lactés, il est alors conseillé un régime strict. Le régime actuel ne comporte pas de laitages mais n'est pas draconien en ce qui concerne les autres aliments susceptibles de contenir du galactose. Il n'y a pas eu de dosage de galactose 1 phosphate des hématies.

L'évolution a été la suivante :

Sur le plan staturo pondéral on observe une stagnation sous régime synthétique, puis une bonne progression sous VEGLACT B (900 g en 40 jours).

L'évolution montre une progression régulière avec une taille à - 1 D.S. et un poids à - 1,5 D.S.

Sur le plan hépatique et rénal disparition rapide des signes cliniques et biologiques.

Sur le plan oculaire, on n'observe pas d'apparition de cataracte.

L'évolution psychomotrice n'est pas excellente :

A 3 ans et demi, l'âge de développement est évalué à 2 ans et demi (Q.D. : 0,70). L'enfant a marché à 19 mois et ses premiers mots remontent à l'âge de 2 ans.

A 6 ans, Q.I. voisin de 57, il existe des troubles d'élocution avec parole explosive et astreinte, l'enfant présente un caractère opposant avec irritabilité émotionnelle marquée. L'acuité visuelle est diminuée des deux côtés (4/10) d'origine cérébrale, vraisemblable, sans cataracte, sans trouble de réfraction.

A l'âge de 10 ans environ apparaît un tremblement qui s'accroît progressivement, de type intentionnel, sans autre signe neurologique net, en dehors d'une certaine lenteur et d'une maladresse.

E.E.G. pratiqué à l'âge de 17 ans montre des ondes lentes bilatérales sans signe paroxystique.

Etat actuel :

Le sujet est âgé maintenant de 20 ans, il a un contact agréable. Il paraît docile et gentil, mais est très handicapé par son tremblement et sa faible acuité visuelle.

La dernière évaluation du Q.I. remonte à l'âge de 16 ans, il est de 55 - 60.

RESUME :

Observation n° 4 - B.J. Né le 12/06/57

Premier enfant à terme. Forceps pour souffrance foetale. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant le diagnostic : trophiques, hépatiques, rénaux. Pas de signes oculaires.

Diagnostic à 27 jours de vie, confirmé à 6 ans. Enzymatique (ANDERSON).

Régime : synthétique puis VEDELACT B - Mal suivi.

Evolution : 20 ans

croissance, foie, rein normaux

Acuité visuelle diminuée sans cataracte.

Tremblement Q.I. : 60.

O B S E R V A T I O N N° 5

O.K. est le deuxième enfant de parents de bonne santé. Le premier enfant est né deux ans plus tôt et se porte bien. Il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse et cette petite fille naît le 30/04/75 à la 38e semaine de grossesse, son poids est de 3 kg 130, taille 51 cm, l'Apgar est à 10.

Les troubles cliniques apparaissent précocement avec :

- une stagnation pondérale (- 200 g par rapport au poids de naissance au 13e jour de vie) date où l'enfant est hospitalisée, en rapport avec des difficultés alimentaires, vomissements, refus du biberon.

Il existe des signes de défaillance hépatique :

. ictère net (bilirubinémie mixte : 11,8 mg/100 ml)
 . hépatomégalie dure à 1 travers de doigt et demi, la rate est accrochée.

. signes hémorragiques avec purpura des M.I. et hématomes extensifs, le facteur V est abaissé conjointement aux facteurs vit K dépendants (10 %). Fibrinogène effondré. Thrombopénie à $75\,000/\text{mm}^3$. Hypertyrosinémie. Transaminases légèrement élevées à 35 à 30 u. Sur le plan urinaire : méliturie 15,4 g/l avec présence de glucose. Albuminurie à 0,55 g/l, hyperaminoacidurie globale à 16 mg/kg/24 h d'azote aminé.

Il n'y a pas d'anomalies à l'examen oculaire à la L.A.F.

L'état général est précaire avec cri faible, teint toxique, on note une fontanelle bombée, sans méningite, avec quelques signes irritatifs à l'E.E.G.

Le diagnostic est effectué au 15^e jour de vie, par étude de la galactotransférase érythrocytaire par la méthode de BEUTLER qui montre une activité nulle (2 prélèvements).

Le régime est institué à base de NUTRAMIGEN. L'enfant sera revue régulièrement pendant deux ans dans le cadre du service, avec deux dosages de de galactose 1 phosphate érythrocytaire révélant un taux nul.

Evolution :

On observe une réascension pondérale nette à partir du 5^e jour de vie (550 g en 12 jours). L'évolution staturo-pondérale se fait ensuite de manière régulière dans le canal des + 1 D.S. pour le poids et la taille.

L'évolution est favorable sur le plan hépatique, avec cependant une hépatomégalie à 5 cm du rebord costal à 15 jours de régime, qui a disparu après 4 mois. Disparition de l'ictère au 5^e jour. Normalisation du taux de fibrinogène au 8^e jour (3,4 g/l) et des cofacteurs de la prothrombine (40 %).

Sur le plan urinaire, la méliturie est absente au 3^e jour de régime. L'examen oculaire reste tout à fait normal.

Le développement psychomoteur est correct. L'enfant marche à 1 an. L'E.E.G. est normal à l'âge de 4 mois.

Etat actuel :

L'examen clinique de cet enfant à l'âge de 2 ans est normal. Le bilan des fonctions hépatiques se montre normal. La clearance de la B.S.P. est à 0,135.

Poids et taille sont à + 1 D.S. pour l'âge. Age osseux normal. Il est noté une discrète ostéoporose.

Le développement neuropsychique se fait tout à fait normalement. Le Q.D. est évalué à 100 (BRUNET-LEZINE). L'E.E.G. est normal.

RESUME :

Observation n° 5 - O.K. Née le 30/04/75

2e enfant à terme. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant le diagnostic : trophiques, hépatiques, urinaires, pas de signe oculaire.

Diagnostic à 15 jours de vie (BEUTLER).

Régime : NUTRAMIGEN bien suivi.

Evolution : 2 ans.

- croissance : foie, rein, oeil normaux

- Q.D. à 100.

- oOo -

O B S E R V A T I O N N° 6

G.Y. naît le 28 mai 1976 à la 38e semaine de grossesse. L'accouchement se déroule normalement, le poids de naissance est de 3 kg 340, la taille de 50 cm. C'est le 1er enfant et il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse.

L'évolution précédant l'hospitalisation et le diagnostic, s'étalera sur 4 mois.

Elle est dominée par l'existence de signes digestifs, plus ou moins prononcés, sous forme de vomissements épisodiques, d'une diarrhée rapidement régressive à l'âge de 3 mois, mais assez importante pour entraîner une prise pondérale insuffisante : 1 200 g au cours des 4 premiers mois de vie, avec stagnation au cours du dernier mois.

Un ictère précoce a été noté, dont la durée n'a pu être précisé, mais a disparu lors de l'hospitalisation. A l'entrée, le foie est perçu à 3 travers de doigt et la rate est accrochée. Il y a quelques signes de défaillance hépatique biologique. La bilirubinémie est normale, ainsi que le taux de prothrombine. Les transaminases sont cependant légèrement élevées à 44 et 45 u. (normales 36 et 28). La clearance à la B.S.P. est abaissée à 0,092. La biopsie hépatique montrera des signes modérés de foie métabolique avec ébauche de disposition glanduliforme.

Sur le plan urinaire : la méliturie n'est notée que de façon intermittente, une fois absente, une fois présente à 2,40 g/l avec présence de galactose à la chromatographie. On observe une protéinurie à 0,80 g/l de type tubulaire. Une hyperaminoacidurie à 20 mg/kg/24 h d'azote aminé. Une tendance à l'acidose hyperchlorémique.

Il n'y a pas de signe oculaire, l'examen à la L.A.F. est normal. Mais le développement psychomoteur est insuffisant, il existe une hypotonie axiale, et la tenue de la tête à 4 mois est encore mal assurée.

Le diagnostic est assuré à l'âge de 3 semaines. L'activité de la galactotransférase érythrocytaire est nulle (méthode de BEUTLER). De même l'activité enzymatique est trouvée nulle au niveau du tissu hépatique obtenu par biopsie.

L'enfant est mis au régime avec AL 110. Il est suivi ultérieurement en consultation. Le taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire initialement à 26 mg/100 ml (normale inférieure à 4 mg/100 ml) est vérifié nul à l'âge de 5 mois. Le régime est bien suivi.

L'évolution est nettement favorable sur le plan trophique avec prise de poids de 800 g en un mois. Pas de signe hépatique ni rénal à l'âge de 6 mois. L'hépatomégalie a disparu après un mois de régime. A l'âge de 8 mois le poids est encore à - 2 D.S. et la taille à - 1 D.S. pour l'âge. L'examen clinique somatique est normal. Le développement psychomoteur paraît se faire normalement.

Il est revu une seule fois à l'âge de 2 ans 1 mois où l'on note un poids moyen de 12 kg, une taille de 91 cm à + 1 D.S. L'enfant a marché à 13 mois, son comportement est normal, le développement psychomoteur ne paraît cependant pas merveilleux, bien qu'il n'ait pas été évalué avec précision.

RESUME :

Observation n° 6 - G.Y. né le 28/05/76.

1er enfant à terme. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant le diagnostic : trophiques, hépatiques, urinaires, pas de signe oculaire.

Diagnostic à l'âge de 4 mois 3 semaines (BEUTLER) dans globules rouges et hépatocytes.

Régime AL 110 bien suivi.

Evolution : 2 ans 1 mois. Poids moyen. Taille - 1 D.S.

Développement psychomoteur subnormal.

O B S E R V A T I O N N° 7

D.C. naît à terme le 5 juin 1973 de parents jeunes. La grossesse a été marquée par une infection urinaire au 8e mois. L'accouchement s'est déroulé normalement mais a nécessité un forceps. Le poids de naissance est de 3 kg 370. La mère n'a pas suivi de régime pendant la grossesse.

Les premiers signes cliniques apparaissent dès les premiers jours, sous forme de vomissements et d'anorexie. Au 10e jour le déficit pondéral est encore de 350 g par rapport au poids de naissance, un rattrapage partiel est amorcé jusqu'à l'âge de 1 mois et demi, où une nouvelle stagnation pondérale est observée qui motivera l'hospitalisation puis le diagnostic à 2 mois de vie.

Sur le plan hépatique : il y a un ictère au 10e jour de vie (bilirubinémie libre à 16,5 mg/100 ml) qui regressera sans régime au 15e jour. On note des facteurs de coagulation perturbés : hypoprothrombinémie, fibrinémie à 0,67 g/l. Les transaminases sont modérément élevées à 145 et 100 u.

Sur le plan rénal : il existe une méléturie, mais intermittente avec un maximum de 8,4 g/l (où malheureusement le galactose n'a pas été recherché) avec parfois présence de glucosurie vraie. L'albuminurie est trouvée à 0,10 puis à 0,35 g/l avec tracé de type tubulaire. On note également une hyperaminoacidurie globale et une tendance à l'acidose hyperchlorémique.

A 2 mois de vie il est observé une densification modérée du noyau embryonnaire du cristallin à l'examen à la L.A.F.

Le retard psychomoteur est net, l'enfant ne fixe pas. Il y a une hypotonie axiale franche. Il existe une légère disjonction des sutures, mais la transillumination est négative.

Le diagnostic est porté à 2 mois de vie par étude de l'activité de la galactotransférase érythrocytaire qui se montre nulle (méthode de BEUTLER), diagnostic un temps retardé par des transfusions préalables.

Le régime est alors instauré : VEGEBABY pendant 10 jours, puis GALACTOMIN pendant un mois mal accepté par l'enfant ce qui motive le passage au lait AL 110.

L'enfant sera suivi régulièrement en consultation dans le cadre du service de pédiatrie. Le taux de galactose 1 phosphate trouvé à 7,83 mg/100 ml au moment du diagnostic, est trouvé ultérieurement nul sous régime à 8 mois, 18 mois, et 3 ans 9 mois.

L'évolution staturo-pondérale sous régime se fait progressivement vers la normalisation. Le poids évolue de la façon suivante : bonne prise pondérale les 10 premiers jours (400 g) puis stagnation pendant près d'un mois sous GALACTOMIN, le poids se situant à - 3 D.S. pour l'âge. La récupération sous AL 110 s'étale ensuite jusqu'à l'âge de 15 mois où l'enfant atteint la ligne des + 0,5 D.S. qu'il conserve jusqu'à l'âge de 4 ans 10 mois. La taille est à - 0,5 D.S. pour l'âge au départ, elle se stabilise à + 1,5 D.S. après 8 mois de régime.

Sur le plan hépatique : le fait particulier réside dans la normalisation partielle des signes biologiques, précédant la mise au régime. Disparition de l'hyperbilirubinémie au 15e jour de vie. Prothrombine à 73 % à un mois et demi de régime.

La cytochimie urinaire se normalise entre 2e et 10e jour de régime.

L'examen à la L.A.F. est trouvé pour la première fois normal après un mois et demi de régime.

Le développement psychomoteur s'améliore lentement. L'enfant tient assis à 9 mois, marche seul à 18 mois. Il est noté un retard dans l'acquisition du vocabulaire à 2 ans et demi et quelques problèmes d'élocution.

Etat actuel

L'enfant est revu alors qu'il a 3 ans et 9 mois. Il suit bien son régime. Le taux de galactose 1 phosphate est nul. L'enfant est à l'école maternelle. Son développement psychomoteur est cependant considéré insuffisant, Q.D. apprécié à 90 au test de TERMANN MERRILL. Il existe quelques problèmes d'ordre psychologique. L'enfant est "nerveux" il fait volontiers des caprices et fait "marcher sa mère" qui est culpabilisée. On relève également chez cet enfant une certaine anxiété.

RESUME

Observation n° 7 - D.C. né le 5/6/73.

- Pas de régime pendant la grossesse.*
- Signes avant diagnostic : trophiques, hépatiques, rénaux, oculaires et neurologiques.*
- Diagnostic à 2 mois - Méthode de BEUTLER.*
- Régime : VEGEBABY - Puis GALACTOMIN et AL 110 - Bien suivi.*
- Evolution : 3 ans 9 mois .*
- Examen somatique normal - Pas de cataracte.*
- Q.D. 90 - Problèmes psychologiques - orthophoniques.*

O B S E R V A T I O N N° 8

R.J. naît le 16 avril 1960. C'est le 4e enfant d'une fratrie dont deux enfants sont décédés en bas âge (7 et 12 jours). L'accouchement se déroule normalement à terme. Le poids de naissance est de 4 kg 050.

D'après ce que l'on a pu apprendre : les premiers mois de vie sont marqués par des troubles digestifs importants, avec hypotrophie considérable. L'enfant pèse 6 kg à 1 an et 8 kg 100 à 17 mois, âge du diagnostic.

Un ictère apparu au 3e jour de vie disparaît au 10e jour. Une hépatosplénomégalie est découverte à l'âge de 6 mois, qui va motiver une biopsie révélant une cirrhose annulaire périlobulaire, et une légère stéatose, une deuxième biopsie est pratiquée à 15 mois qui aboutit aux mêmes constatations.

Une discrète albuminurie est alors notée à 0,10 g/l.

L'évolution est émaillée de complications infectieuses (abcès à staphylocoque).

Le développement psycho-moteur se fait mal. L'enfant tient assis à 15 mois. L'enfant est hospitalisé à l'âge de 17 mois en milieu pédiatrique à l'occasion d'une crise convulsive. On note alors en outre un foie dur et lisse à 4 travers de doigt, une méliturie par galactosurie, une hyperaminoacidurie, des opacités laiteuses diffuses des deux cristallins avec vacuoles.

Le diagnostic est porté sur l'étude de la libération de CO₂ marqué par les hématies du sujet mises en présence de galactose marqué (HERS) : taux égal à 1 à 2 % de la normale.

L'enfant est mis alors à un régime varié sans galactose. Il sera suivi tous les 3 mois, puis tous les ans, sans dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire.

Le régime bien suivi au départ, sera élargi spontanément avant l'âge de 10 ans. L'enfant absorbe du beurre tous les jours, du fromage deux à trois fois par semaine.

Evolution : L'amélioration clinique sous régime se fait lentement. Le rattrapage pondéral demande de nombreux mois. Il est d'abord rapide avec une prise de 500 g les dix premiers jours de régime, puis plus progressif. de - 2,5 D.S. au départ, il se stabilise à - 0,5 D.S. après un an de régime. Ultérieurement à partir de 9 ans il subira un infléchissement jusqu'à la ligne des - 1,5 D.S. où il se trouve à l'âge de 16 ans.

L'hépatomégalie met 6 mois pour disparaître.

L'atteinte cristallinienne reste inchangée malgré le régime, nécessitant deux interventions.

Le net retard du développement psychomoteur ne sera pas comblé : l'enfant qui s'est assis à 15 mois, marche seul à 29 mois, à 30 mois son niveau moteur est apprécié à 22 mois. A l'âge de 3 ans c'est un niveau de 2 ans et demi.

Plus tard à l'âge de 7 ans le Q.I. de cet enfant est évalué voisin de 0,70, il est alors encore en maternelle. A l'âge de 10 ans il se trouve en C.E.2. A 12 ans le développement intellectuel paraît marquer le pas avec un Q.D. cette fois apprécié à 63, ce qui motive la reprise d'un régime strict sans laitages.

Etat actuel

L'enfant est revu pour la dernière fois en 1976, Le développement n'a pas été alors évalué, mais demeure retardé. On note que c'est un enfant gentil, sociable, certainement émotif et assez dépendant. Il est un peu maladroit dans ses gestes, sans tremblement, ni dysarthrie ; et il reste handicapé par une acuité visuelle de 2/10 pour chaque oeil.

RESUME :

Observation n° 8 - R.J. né le 16/4/1960 - 3e enfant - 2 décédés en bas âge.

- Pas de régime pendant la grossesse.

- Signes cliniques avant diagnostic : trophiques - hépatiques - oculaires - rénaux - neurologiques.

- Diagnostic à 17 mois (HERS)

- Régime varié sans galactose mal suivi.

- Evolution : 16 ans Q.D. = 63 - cataracte - troubles de la coordination motrice.

- oOo -

O B S E R V A T I O N N° 9

T.V. naît le 17 avril 1967, à terme, avec un poids de naissance de 3 kg 100. C'est le 3e enfant de la famille, une soeur plus âgée étant décédée à 6 mois de vie dans un tableau évocateur de galactosémie. Il n'y a pas de consanguinité prouvée, mais les deux parents sont originaires du même village. Il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse. L'apgar est à 10 à la naissance.

On n'a pas la notion de troubles digestifs, la perte de poids est de 280 g au 9e jour de vie.

C'est l'apparition d'un ictère à 4 jours de vie et d'un syndrome hémorragique sous forme d'hématémèse et mélaéna qui motive l'hospitalisation. Le foie est perçu à un travers de doigt. Les fonctions hépatiques sont altérées les transaminases sont légèrement élevées à 91 et 57 (normale inférieure à 40) O.C.T. à 180 u. (normale inférieure à 80). Hypoprotéïnémie à 51 g/l avec élévation des gammaglobulines à 24 %. Cependant, le taux de prothrombine n'est pas abaissé de façon nette : 88 %. Il existe une thrombopénie à 58 000 plaquettes/mm³.

Sur le plan rénal : il existe une méliturie à des taux variables 20 g/l, 2,80 g/l avec présence de galactose à la chromatographie. Le clinistix est positif de façon intermittente. Il n'est pas observé d'albuminurie.

Aucune anomalie n'est décelée à l'examen à la L.A.F.

Le diagnostic est posé à 9 jours de vie, l'activité de la galactotransférase érythrocytaire est de 0,4 et 0,9 u/g d'hémoglobine (méthode d'ANDERSON et KALCKAR). Examen confirmé en 1977 : activité nulle (méthode de BEUTLER BALUDA).

Le régime est alors institué à base de GALACTOMIN, il est initialement bien suivi, hormis une période de 10 jours dans le premier mois de vie où l'enfant reçoit une médication contenant du galactose en raison d'une diarrhée, responsable d'une réapparition transitoire de la méliturie.

Ultérieurement l'enfant sera revue tous les 6 mois à 1 an. Le régime n'est pas très strict puisqu'il ne supprime que lait et laitages. Le taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire n'a pas été évalué, si ce n'est récemment à l'âge de 10 ans, où on note un taux légèrement excessif à 0,20 moles/l (normale $\ll$ 0,15 mM/l).

Evolution : Sous régime, la reprise pondérale est assez lente, avec deux épisodes diarrhéiques dans le premier mois, l'enfant acceptant parfois mal le régime proposé.

A 3 mois le poids est encore à - 3 D.S., il est à - 1 D.S. à 11 mois et 13 mois puis demeurera dans ce canal. De même la taille évolue sur la ligne moyenne à partir de 11 mois de vie.

Disparition des troubles hépatiques et de l'ictère.

Le cristallin reste indemne.

Le développement psychomoteur s'effectue avec un léger retard mais qui semble demeurer constant avec l'âge.

A 11 mois le développement est apprécié à un niveau de 10 mois.

A 4 ans, le Q.D. est de 80, il est encore de 83 à 9 ans.

Cependant l'on note quelques manifestations d'ordre psychologique ; l'enfant est très capricieuse, même instable, ce qui semble être majoré par une surprotection de la part de la mère.

De plus à l'âge de 5 ans sont observés un retard du langage et des troubles de l'élocution, avec une voix lente forcée et un timbre nasonné, les troubles de l'articulation porte essentiellement sur les constrictives. Cela motivera une rééducation orthophonique.

Etat actuel :

L'enfant est âgée de 11 ans 2 mois, sa taille est normale : 144 cm et son poids à - 1 D.S. : 29 kg. L'examen somatique est normal. Il n'y a pas d'anomalie cristallinienne, ni de trouble hépatique en dehors d'une clearance à la B.S.P. légèrement abaissée à 0,100 (normale : $0,145 \pm 0,035$). Il existe un retard intellectuel net :

au WISC le Q.I. verbal est de 79. Le Q.I. performance de 83. Le Q.I. général est apprécié à 80.

Le test de tolérance I.V. au galactose, 350 mg/kg de poids, montre une absence d'adaptation à ce sucre.

RESUME :

Observation n° 9 - T.V. Née le 17/4/67 - 3e enfant - 1 soeur ainée décédée à 6 mois.

- Pas de régime pendant la grossesse.

- Signes cliniques avant diagnostic : trophiques modérés - hépatiques - rénaux - pas d'anomalie oculaire.

- Diagnostic : 9 jours (ANDERSON) puis (BEUTLER).

- Régime : Galactomin moyennement suivi.

- Evolution : 11 ans 2 mois. Taille normale. Poids - 1 D.S.

Q.I. : 80 - B.S.P. à 0,100.

O B S E R V A T I O N N° 10

M.C. naît le 2 septembre 1974. C'est le deuxième enfant de la fratrie. Le premier né est décédé en période néonatale de cause qui n'a pu être précisée. Le poids de naissance est de 3 kg 600 et la taille est de 51 cm. L'accouchement s'est déroulé normalement. Il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse.

L'enfant est hospitalisée le premier jour de vie en raison des antécédents collatéraux.

L'évolution clinique des premiers jours est dominée par l'apparition d'un ictère au 2e jour de vie qui s'intensifie rapidement, avec une hyperbilirubinémie libre allant de 18 à 25 mg/100 ml nécessitant trois exsanguinotransfusions successives. Le foie est perçu à un travers de doigt. Les fonctions hépatiques sont altérées : hypoprothrombinémie à 23 % avec abaissement du facteur V (14 %), élévation des transaminases à 324 u. (SGOT) et 75 u. (SGPT).

Il existe une discrète albuminurie à 0,05 g/l, sans méliturie.

L'examen du cristallin à la L.A.F. ne montre pas d'anomalie.

Le diagnostic est posé à la 48e heure de vie, par étude de la galactotransférase érythrocytaire avant transfusion qui révèle une activité nulle (BEUTLER et BALUDA).

Le régime est institué à base de NUTRAMIGEN, relayé à l'âge de 3 mois par AL 110. L'enfant sera revu dans le cadre du service tous les 3 à 6 mois, avec des taux de galactose 1 phosphate nuls.

Le régime est bien suivi.

L'évolution se fait rapidement vers la guérison des troubles hépatiques, puisque l'enfant sort après 10 jours d'hospitalisation. Un court bilan hépatique effectué au 14e jour de régime se montre normal.

L'évolution staturopondérale est favorable sous régime. Le poids est entre - 1 D.S. et la normale à 3, 11 et 28 mois. La taille s'accroît rapidement à + 0,5 D.S. depuis l'âge de 3 mois.

L'état oculaire reste normal.

A 28 mois, l'examen de l'enfant est normal. Son développement psychomoteur satisfaisant, l'enfant marche à 14 mois. Le Q.D. est évalué à 110 à l'âge de 2 ans.

RESUME :

Observation n° 10 - M.C. née le 02/09/74

2e enfant le 1e est décédé en période néonatale de cause indéterminée.

Signes avant diagnostic : hépatiques, urinaires discrets, pas de signe trophique, oculaire.

Diagnostic à 48 h de vie (BEUTLER)

Régime AL 110 bien suivi.

Evolution : 2 ans 4 mois Q.D. 110.

O B S E R V A T I O N N° 11

E.V. naît le 2 juillet 1976 à la 39e semaine de grossesse. C'est le 1er enfant. Le poids de naissance est de 2 kg 850. L'apgar est à 10. La mère n'a pas suivi de régime restrictif pendant la grossesse.

Les premiers symptômes consistent en des difficultés alimentaires accompagnées d'une perte de poids de 240 g au 10e jour de vie.

Un ictère tardif apparaît au 8e jour, puis des hématuries au 10e jour de vie ce qui motive l'hospitalisation, le foie est à 3 cm sous le rebord costal. Il existe une hypoprothrombinémie (indosable) avec facteur V à 8 %. Une protéinémie à 48 g/l. Le taux de fibrinogène est cependant normal. Les transaminases sont peu élevées à 58 et 22 u. La bilirubinémie libre est au maximum à 13,8 mg/100 ml à l'entrée.

Une albuminurie à 3 croix est décelée à la bandelette.

On observe des opacités cristalliniennes bilatérales à l'examen à la L.A.F.

Le diagnostic suspecté dès l'entrée, est confirmé par l'étude de la galactotransférase érythrocytaire qui révèle une activité nulle (BEUTLER et BALUDA).

Le régime institué au 10e jour de vie à base de NUTRAMIGEN est bien suivi.

L'évolution est rapidement favorable.

Le poids évolue entre - 1 D.S. et la normale. La taille est à + 1 D.S.

Les troubles hépatiques régressent rapidement. Disparition de l'ictère au 6e jour de régime. La prothrombinémie est normale au 10e jour. A l'âge de 3 mois les opacités cristalliniennes ont disparu.

A l'âge de 1 an l'examen neurologique et le développement psychomoteur sont normaux.

RESUME :

Observation n° 11 - E.V. née le 02/07/76

1er enfant. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes avant diagnostic : hépatiques, urinaires et oculaires.

Diagnostic 10e jour (BEUTLER)

Régime NUTRAMIGEN bien suivi.

Evolution : 1 an, croissance, foie, rein, oeil normaux.

Développement psychomoteur normal.

O B S E R V A T I O N N° 12

C.D. naît le 16 février 1975 au terme d'une grossesse sans régime restrictif. C'est le premier enfant, le poids de naissance est de 3 kg 360. L'apgar à 8 à 1 mn, 10 à 5 mn.

La période précédant le diagnostic est marquée surtout par des troubles digestifs modérés, anorexie, quelques vomissements et une mauvaise prise pondérale puisque le poids de naissance est rattrapé à 2 mois seulement. A 4 mois et demi, le poids est à - 3 D.S., la taille à - 2 D.S.

Sur le plan hépatique : on n'a pas observé d'ictère. L'hépatomégalie n'a pas attiré l'attention jusqu'à l'âge de 4 mois et demi où le foie est perçu à 3 travers de doigt. Sur le plan biologique on ne dispose que d'un taux de transaminases légèrement élevé à 50 et 60 u.

Sur le plan urinaire on n'observe pas de méléiturie au moment de l'hospitalisation à 4 mois et demi de vie, mais il existe une protéinurie à 0,50 g/l, une hyperaminoacidurie à 8 mg/kg/24 h d'azoteaminé urinaire.

Il existe une cataracte bilatérale au moment de l'hospitalisation, un mauvais examen neurologique avec une hypotonie.

Le diagnostic évoqué à 4 mois et demi de vie, sera confirmé par étude de la galactotransférase érythrocytaire qui révèle une activité nulle (BEUTLER et BALUDA).

L'enfant est mise sous AL 110, sera suivie par son pédiatre, puis revue à l'âge de 2 ans en courte hospitalisation. Le régime paraît bien suivi taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire trouvé nul à l'âge de 2 ans.

L'évolution sous régime est bonne sur le plan pondéral, prise de 700 g en 40 jours puis rattrapage progressif jusqu'à la ligne des - 0,5 D.S. à l'âge de 2 ans (- 2 D.S. après 2 mois de régime, - 1 D.S. après 5 mois de régime). La taille passe de - 2 D.S. à 3 mois à - 1 D.S. à 10 mois pour être normale à 15 mois.

Disparition très lente de l'hépatomégalie qui ne disparaît totalement qu'après 6 mois de régime sans galactose. Les fonctions hépatiques sont vérifiées normales après seulement un mois de régime, prothrombine, bilirubine, et transaminases sont alors normales.

L'albuminurie est également lente à régresser, puisqu'elle est encore présente après un mois de régime.

Les signes d'atteinte cristallinienne n'ont aucune tendance à régresser, puisqu'elle est encore présente après un mois de régime.

Le développement psychomoteur est insuffisant. Si l'évolution paraît bonne au départ, un retard de développement est décelé à l'âge de un an (Q.D. évalué à 90).

Etat actuel :

L'enfant a 2 ans et un mois :

Le développement somatique est normal, poids et taille sont à - 0,5 D.S. l'âge osseux est normal.

Le bilan hépatique (notamment B.S.P. à 0,137) et rénal ne montre pas d'anomalie.

A la L.A.F. persiste une cataracte nucléaire bilatérale qui sera justiciable d'un traitement chirurgical. Pour cette raison l'acuité visuelle est extrêmement faible.

Son Q.D. a pu être évalué à 80 mais son interprétation reste difficile en raison des nombreux facteurs intervenant.

Le contexte psychologique est difficile, cette enfant est gardée le plus souvent par ses grands parents et paraît surprotégée.

Elle apparaît successivement opposante voire agressive lors d'un premier contact, puis ensuite affectueuse à l'excès, l'anxiété pouvant expliquer en grande partie cette apparente instabilité. L'anxiété est sûrement par ailleurs majorée par le handicap visuel. Il est noté en outre un retard de langage net, puisque l'enfant ne dit que 3 ou 4 mots à 2 ans.

RESUME :

Observation n° 12 - C.D. née le 16/02/75.

1er enfant. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, urinaires, oculaires et neurologiques.

Diagnostic à 4 mois et demi de vie (BEUTLER).

Régime AL 110 bien suivi.

Evolution : 2 ans et 1 mois : foie, rein, croissance normaux.

Persistance de la cataracte Q.D. 80. Troubles **psychologiques**.

O B S E R V A T I O N N° 13

C.A. naît le 6 juin 1972 à terme avec un poids de 3 kg 260 et une taille de 51 cm. L'apgar est à 8. C'est le premier enfant et il n'y a pas eu de régime pendant la grossesse.

La période néonatale est marquée par des troubles digestifs, vomissements et diarrhée, responsables d'une perte de poids de 350 g en une semaine.

Un ictère apparaît au 2e, 3e jour ; il est maximum au 10e jour de vie, avec une bilirubinémie mixte de 22,6 mg/100 ml. Le foie est à 2 travers de doigts. Il existe une hypoprothrombinémie à 18 %. Les transaminases sont nettement élevées à 155 et 250 u. (N < 55 et 60). Les O.C.T. sont à 138 u. (N < 80).

Sur le plan rénal on décèle une méliturie à 4 croix sans glucose vrai, sans albuminurie.

L'examen du cristallin à la L.A.F. ne révèle pas d'anomalie.

L'examen neurologique est normal.

Le diagnostic est posé à 14 jours de vie. L'étude de la transférase des globules rouges du sujet relève une activité nulle (BEUTLER).

L'enfant est mise au GALACTOMIN pendant 15 jours, qui est mal toléré et remplacé par VEGEBABY. L'enfant est suivie régulièrement en consultation, sans dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire. Le régime est suivi de manière stricte jusqu'à l'âge de 3 ans, où est adjoint dans l'alimentation de l'enfant une petite quantité de beurre et de fromage.

L'évolution est favorable sous régime : la prise de poids est cependant initialement un peu lente, l'enfant prend 260 g en 1 mois (- 2 D.S.). Après 2 mois de régime le poids est à - 1 D.S.. La taille croît progressivement à - 0,5 D.S. pour l'âge. A 3 ans et 6 mois de petits troubles digestifs

sont observés, entraînant une stagnation transitoire du poids et correspondant chronologiquement à l'élargissement du régime (poids à - 1,5 D.S.).

Sur le plan hépatique : l'ictère s'atténue avant même la mise en route du régime. L'hyperbilirubinémie a disparu après 3 jours de régime. De même des transaminases s'abaissent à 88 et 63 u. avant l'arrêt du lait féminin et la prothrombinémie est alors à 64 %.

Sur le plan rénal : la galactosurie disparaît après 48 heures de régime.

Il n'apparaît pas de lésion oculaire.

Le développement psychomoteur est jugé normal tout au long de l'évolution. Le dernier examen est effectué à l'âge de 3 ans et demi.

RESUME :

Observation n° 13 - C.A. née le 6/6/72 1er enfant. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, rénaux sans albuminurie. Pas de signe oculaire.

Diagnostic : 14 jours (BEUTLER).

Régime : GALACTOMIN 15 jours puis VEGEBABY, élargi à 3 ans.

Evolution : 3 ans et demi. Examen somatique et développement psychomoteur normal.

O B S E R V A T I O N N° 14

P.V. naît le 18 novembre 1974, 7 jours après terme, l'Apgar est à 10, le poids de naissance est de 3 kg 700, la taille de 52 cm. C'est le deuxième enfant de la fratrie, le premier étant en bonne santé. Il n'y a pas eu de régime particulier pendant la grossesse.

Les premiers troubles cliniques apparaissent dès les premiers jours de vie, l'enfant tête mal, vomit, mais ne présente pas de diarrhée. Sa perte de poids est de 500 g au 7e jour sans récupération les jours suivants.

Un ictère tardif apparaît au 4e jour avec hyperbilirubinémie maximum à 16,9 mg/100 ml le 9e jour. Le foie est gros, perçu à 3 T.D. Les transaminases à 11 jours de vie, date de l'hospitalisation sont élevées à 196 et 68 u. (N° < 23). De plus il existe à l'entrée une hypoglycémie à 0,39 g/l.

Dans les urines n'est pas retrouvée de méléiturie à l'entrée, mais il existe une albuminurie à 0,30 g/l de type tubulaire sur le tracé immunoélectrophorétique.

Il n'y a pas d'anomalie oculaire.

Le diagnostic est effectué au 14e jour de vie, par étude enzymatique des globules rouges (BEUTLER) : activité nulle.

Le régime est institué à base de GALACTOMIN rapidement remplacé par AL 110. L'enfant sera revu ultérieurement en consultation sans dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire.

L'évolution sous régime est rapidement favorable sur le plan staturo pondéral. L'enfant prend 400 g en 15 jours et 600 g en près de 1 mois de régime. Le poids suit la ligne moyenne pendant la première année, se stabilise ensuite à - 0,5 D.S. pour l'âge à 3 ans et 3 mois, alors que la taille est à + 0,5 D.S.

Disparition de l'ictère en 3 jours sous régime, régression de l'hépatomégalie en 1 semaine. Le bilan de coagulation est normal au 3e jour de régime.

La protéinurie est pour la première fois absente au 8e jour.

L'examen à la L.A.F. à l'âge de 2 ans et demi est normal.

Le développement psychomoteur semble cependant se faire de manière imparfaite. L'enfant marche tard à 22 mois. A 2 ans et 4 mois le quotient de développement est apprécié entre 90 et 95. On note un retard dans l'acquisition du langage et des difficultés d'élocution. Là dessus se greffent quelques problèmes d'ordre psychologique. L'enfant paraît timide, repliée sur soi, à la maison elle se montre également volontiers opposante.

RESUME :

Observation n° 14 - P.V. née le 18/11/74 - L'enfant - 1er enfant sain. Pas de régime pendant la grossesse.

Signes cliniques avant diagnostic : trophique, hépatiques, urinaires mais non oculaires.

Diagnostic 14 jrs (BEUTLER)

Régime : GALACTOMIN puis AL 110 bien suivi.

Evolution : 2 ans 4 mois - Q.D. : 90 - 95. Problèmes psychologiques et orthophoniques.

O B S E R V A T I O N N° 15

M.M. naît le 29 juillet 1958, au terme d'une grossesse normale ; son poids est de 3 kg 700. Le cri est immédiat. La mère n'a pas suivi de régime particulier pendant la grossesse.

Troubles alimentaires et perte de poids (3 kg 260 à 13 jours de vie) sont présents précocement.

De plus un ictère apparaît au 3e jour de vie, avec hyperbilirubinémie mixte à 21 mg/100 ml au maximum. Il existe une importante hépatomégalie, avec circulation collatérale. On n'observe pas de syndrome hémorragique clinique, mais la prothrombine est abaissée à 12 %.

La découverte de corps réducteurs dans les urines fait évoquer le diagnostic de galactosémie.

A 3 semaines de vie existent des opacités cristalliniennes bilatérales sous capsulaires antérieures et postérieures en cupule.

Le diagnostic est porté à 1 mois de vie sur l'allure clinique et la présence d'une méliturie. Il sera confirmé par la découverte d'une galactosémie chez la soeur plus jeune (obs. 16), vérifiée par étude enzymatique des globules rouges.

L'apport lacté est alors supprimé et remplacé par du VEGELACT, remplacé 2 mois et demi plus tard en raison d'une stagnation pondérale par la bouillie MOLARD (Bouillie d'amandes maltée sans lactose), puis GALACTOMIN de 1 à 3 ans, âge auquel le régime est élargi, mais éliminant toujours les laitages.

Evolution :

L'amélioration sous régime est rapide sur le plan hépatique.

Le cristallin s'éclaircit à 2 mois de régime pour devenir normal au 3e mois.

Par contre le développement pondéral est au départ mauvais : 3 kg 740 à 3 mois, 7 kg 920 à 1 an (- 1,5 D.S.), il rattrappe la ligne moyenne à 19 mois.

Sur le plan du développement psychomoteur on observe une amélioration partielle sous régime. Cependant l'enfant ne tient assis qu'à 1 an et marche à 26 mois.

A 3 ans la mère considère que l'enfant présente un retard de 1 an environ dans ses acquisitions vis à vis de la fratrie indemne.

Actuellement c'est un jeune homme de 19 ans et demi :

poids : 65 kg

taille : 1 m 90

Il ne pose pas de problème de santé particulier, mais il supporte mal les laitages, qu'il évite. L'examen somatique est normal. La scolarité s'est arrêtée au niveau du certificat d'études. Il exerce actuellement un métier manuel. Son Q.I. n'a pas été apprécié de façon précise ; il est vraisemblablement voisin de 80.

Il ne présente pas de tremblement, pas de trouble d'élocution ; il se plaint d'une discrète maladresse, sans plus. Il n'a pas de cataracte.

Il a un contact facile, il paraît gentil et sociable, désireux de bien faire.

RESUME :

Observation n° 15 - M.M. né le 29/07/58. Pas de régime pendant la grossesse.

S. Cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, urinaires, oculaires.

Diagnostic à 1 mois : présence d'une galactosurie.

Régime : VEGELACT puis synthétique, puis GALACTOMIN de 1 à 3 ans, âge auquel le régime est élargi (sauf laitages).

Evolution 19 ans 1/2.

Poids, taille, foie, rein, oeil : normaux

Q.I. = 80.

Légère maladresse.

O B S E R V A T I O N N° 16

M.F. naît le 14 décembre 1963, C'est le 3e enfant de la famille, le frère aîné est porteur de la galactosémie (obs. n° 15). Elle pèse 2 kg 875 bien qu'à terme. La mère n'a pas suivi de régime pendant la grossesse, cependant elle déclare absorber peu de laitages qu'elle "supporte" mal.

Les signes cliniques apparaissent les lers jours avec vomissements et absence de prise de poids.

En raison des antécédents l'enfant est mise au 8e jour de vie au VEGLACT B. et est hospitalisée en service de pédiatrie.

Elle présente par ailleurs un subictère, une hépatomégalie à 2 T.D., sans splénomégalie.

Dans les urines existe une méliturie importante (62 g/l), sans albuminurie, ni hyperaminoacidurie.

L'examen à la lampe à fente révèle une diminution de la transparence des cristallins, sans cataracte vraie.

Le diagnostic suspecté à l'entrée, est confirmé à 3 reprises : par méthode isotopique sur les globules rouges (HERS). Puis ultérieurement à l'âge de 4 mois par étude de la galacto transférase érythrocytaire qui montre une activité nulle (méthode de Anderson, puis BEUTLER). Un test de charge en galactose 1 g/kg per os entraine une élévation des sucres réducteurs sanguins de 0,85 à 1,40 g/l à 60 mn. Le foie est compatible avec un diagnostic de galactosémie homozygote (22).

Le régime instauré dès le 8e jour comporte VEGLACT B, puis rapidement GALACTOMIN. Le régime sera spontanément élargi dès l'âge de 2 ans, l'enfant n'absorbant plus de lait, mais parfois beurre et yaourths.

L'enfant sera régulièrement suivie jusqu'à l'âge de 1 an et demi, puis à l'âge actuel de 14 ans. : le taux de galactose 1 phosphate érythro-citaire est alors trouvé à 0,115 m Moles/l.

L'évolution est favorable à tous points de vue.

Le développement staturo pondéral se réalise normalement dès les 1er mois (prise de 580 g les 25 premiers jours de régime) ; le poids restant cependant à - 1 D.S. pour l'âge, à 1 an et demi.

Les signes hépatiques et oculaires disparaissent rapidement.

Le développement psychomoteur est excellent.

L'enfant a actuellement 14 ans, son régime n'est plus très strict, mais son développement physique et intellectuel est normal. Elle suit une scolarité normale, sans avoir redoublé de classe.

RESUME :

Observation n° 16 - M.F. née le 14/12/63. 3e enfant - 1 frère atteint - Pas de régime pendant la grossesse.

S. Cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, urinaires et oculaires.

Diagnostic à 8 jours de vie. (Enzymatique ANDERSON-BEUTLER).

Régime : Végelact B puis GALACTOMIN jusqu'à 2 ans où le régime est élargi à l'exception du lait.

Evolution : 14 ans.

Poids, taille normaux. Disparition des signes hépatiques, urinaires et oculaires.

Intellect satisfaisant.

O B S E R V A T I O N N° 17

C.R., premier enfant de sexe masculin, naît le 20 janvier 1976 à terme avec un poids de 2 kg 950. L'accouchement s'est déroulé normalement. Il n'y a pas eu de régime restrictif proprement dit, pendant la grossesse, mais la mère présente un dégoût pour le lait, qu'elle ne prend plus depuis l'âge de 11 ans.

Dès le 4^e jour de vie l'enfant est anorexique, tête mal, vomit de façon intermittente. On observe une perte de poids de 320 g. depuis la naissance au 9^e jour de vie date où il est hospitalisé.

A l'entrée l'enfant est ictérique. La bilirubinémie est trouvée à 130 mg puis 154 mg au maximum, au 11^e jour de vie.

Le foie est perçu normal à l T.D. Il n'y a pas d'hémorragie extériorisée, on note cependant un saignement facile aux points de ponction.

Les facteurs de coagulation sont en fait très abaissés : prothrombine vraie à 5 %, proconvertine à 12 % et proaccélérine à 10 %. Le fibrinogène est indosable. Les transaminases sont discrètement élevées : SGOT : 95 u. SGPT 56 u. L'association avec une thrombopénie relative ($80\,000$ plaquettes/mm³), l'élévation des P.D.F., et la découverte d'une infection urinaire fera craindre une C.I.V.D. et effectuer une exsanguino transfusion à 12 jours de vie, suivie d'une courte héparinothérapie, après avoir fait pratiquer un dépistage de la galactosémie.

Sur le plan urinaire il existe une protéinurie à 1,05 g/l à l'entrée, pas de glycosurie au clinistix, mais une méliturie entre 10 et 20 g/l au clinitest 2 jours plus tard.

L'examen neurologique est normal au 5^e jour de vie.

Malheureusement l'examen ophtalmologique décèlera une hémorragie totale de la chambre antérieure de l'oeil droit et gauche, avec cataracte.

Le diagnostic est donc effectué au 11e jour de vie par dépistage sur papier filtre du déficit en galactotransférase. Il est confirmé à 3 mois par dosage dans les globules rouges (BEUTLER) : 1,1 u. L'enfant est mis au VEGEBABY puis NUTRAMIGEN 3 jours plus tard. Il est revu en consultation 5 fois en 18 mois, avec 2 fois un taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire nul. Le régime est correctement suivi.

Evolution :

On observe une bonne récupération pondérale sous régime (1 kg en 20 jours). Ultérieurement la courbe pondérale est régulière (à - 1 D.S. pour l'âge) de même la taille (à - 0,5 D.S. pour l'âge) puis s'infléchit légèrement à 16 mois : poids à - 2 D.S., taille à - 1 D.S.

L'ictère disparaît rapidement. La bilirubinémie descend à 123 mg/l le 3e jour de régime, à 70 le lendemain, à 8 mg/l le 6e jour de régime.

Les facteurs de coagulation se normalisent : prothrombine 14 % le 3e jour de régime, 71 % le 5e jour, 88 % le 6e jour ; de même le fibrinogène est à 1,6 g/l le 4e jour de régime.

Sur le plan urinaire : la protéinurie est présente à 1 croix, 48 heures après l'installation du régime, puis sous forme de traces le 3e jour. La méliturie diminue à 5 g/l à 48 heures, puis est trouvée à l'état de traces le lendemain. On note l'existence d'une hyperaminoacidurie après 1 mois de régime sous NUTRAMIGEN de 7,1 mg/kg/24 h d'azote aminé urinaire.

Le développement psychomoteur semble se faire correctement. L'enfant sourit et tient sa tête à 3 mois.

A 16 mois, âge de la dernière consultation, l'enfant fait ses pas, dit papa, maman, sait faire bravo, mais demeure très handicapé par une vue quasi nulle.

RESUME :

Observation n° 17 - C.R. né le 20/01/76. Pas de régime strict pendant la grossesse.

S. Cliniques avant diagnostic : trophiques, hépatiques, rénaux et oculaires.

Diagnostic à 11 jours de vie (BEUTLER)

Régime : VEGEBABY puis NUTRAMIGEN

Evolution : 16 mois

Poids - 2 D.S., taille à - 1 D.S., développement psychomoteur correct, cécité par hémorragie oculaire.

- oOo -

CHAPITRE III

LE DEVENIR DES GALACTOSEMIQUES

Tel qu'il se présente dans nos 17 observations :

1 - LES SIGNES HEPATIQUES

A - Ictère :

Un ictère est présent 11 fois sur 17 au moment du diagnostic (obs. 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17). Parmi les six cas où l'ictère est absent au moment du diagnostic :

- une fois c'est parce que le diagnostic a été fait en période néonatale du fait des antécédents (obs. 2).

- deux fois seulement il n'a pas fait partie du tableau clinique (obs. 4 et 12).

- dans les trois derniers cas, l'ictère a déjà disparu au moment de la mise au régime (obs. 6, 7, 8). Mais dans ces cas, cet ictère apparaît pathologique soit parce qu'il est précoce (obs. 6) soit au contraire tardif, comme dans l'observation 7, où constaté au 10e jour de vie, il disparaîtra au 15e jour avant la mise au régime.

Sur les 11 cas où un ictère est observé au moment du diagnostic la durée de cet ictère et de l'hyperbilirubinémie après instauration du régime est précisée 10 fois. Elle est au maximum de 10 jours (obs. 13). Dans tous les autres cas l'ictère disparaît dans la 1er semaine.

Il est intéressant de noter que souvent l'atténuation de l'ictère (obs. 9, 13, 14) ou même sa disparition (obs. 6, 7, 8) a précédé la mise en place du régime.

Dans aucune observation l'ictère n'est réapparu à long terme, que le régime soit strict ou non.

B - Hépatomégalie :

La présence d'une hépatomégalie est constatée de manière quasi constante au cours de l'évolution allant de 1 à 4 travers de doigt suivant les cas.

Sa disparition après régime est assez rapide dans la plupart des observations, de l'ordre de 1 à 2 semaines, encore que ce ne soit pas toujours indiqué dans les observations de façon précise (obs. 3, 4, 5, 9, 10, 11, 14, 16).

Dans trois observations, le délai de disparition dépasse 1 mois : c'est le cas des obs. 6, 8, 12 où le diagnostic fut porté tardivement (respectivement à 4 mois 3 semaines, 17 mois et 5 mois) et où l'hépatomégalie était importante 3 à 4 travers de doigt.

Il y a donc une certaine corrélation entre un diagnostic tardif, une hépatomégalie importante et le délai nécessaire à sa disparition.

Dans tous nos cas l'hépatomégalie régresse totalement et se trouve absente à long terme.

C - Les signes biologiques d'atteinte hépatique

La présence de troubles biologiques hépatiques lors du diagnostic est quasi constante, puisqu'elle a pu être mise en évidence 14 fois sur 17. Les troubles de la coagulation sont le témoin de la défaillance hépatocytaire, retrouvés 9 fois (obs. 1, 3, 5, 9, 10, 11, 13, 15, 17). Ils portent sur le taux de prothrombine dans tous les cas, sur les cofacteurs dans tous les cas où un dosage spécifique a été pratiqué avec abaissement du taux de proaccélérine

(obs. 1, 5, 10, 11, 17) sur le fibrinogène à l'exception de l'obs. 11. A noter par ailleurs la concomitance fréquente d'une thrombopénie. Dans 4 observations existent des signes hémorragiques graves sous forme d'hématémèse, moelena, purpura des membres inférieurs et hémorragie oculaire (obs. 5, 9, 11, 17). Une hypertyrosinémie est par ailleurs retrouvée 2 fois.

Les délais de normalisation des facteurs de coagulation sont de 3 à 10 jours dans les observations 1, 3, 5, 11, 14, 17 où les contrôles biologiques ont été suffisamment rapprochés. Ils sont donc assez brefs et ce quelque soit la gravité du tableau initial.

Les transaminases sériques peuvent demander plus de temps à se normaliser : 1 mois et demi dans l'observation 7 où le diagnostic a été effectué à 2 mois de vie.

Dans deux cas on observe une régression partielle des anomalies biologiques portant sur les facteurs de coagulation, avant la mise au régime restrictif (obs. 7 et 13).

On a donc l'impression d'un stade critique, dominé par les signes hépatiques surtout hémorragiques qui peuvent être responsables de la mort à la phase précoce. Si ce cap est passé, lui fait suite une phase de tolérance meilleure de la maladie, pouvant expliquer les diagnostics tardifs.

D - Evolution à long terme

Nous avons pu réaliser dans 7 cas des explorations biologiques hépatiques chez des enfants revus en consultation ou en courte hospitalisation. Dans tous les cas les explorations biologiques "statiques" se sont révélées normales.

De même dans 4 cas une clearance à la B.S.P. a été pratiquée chez des enfants galactosémiques au régime depuis 2 à 10 ans (obs. 3, 5, 9, 12). Dans trois cas, la cléarance à la B.S.P. est normale. Dans l'observation 9 par contre, il existe une diminution modérée du coefficient d'épuration à 0,100 pour une normale de $0,145 \pm 0,035$, chez une enfant de 10 ans qui ne suit plus un régime strict.

2 - LES SIGNES RENAUX

A - La méliturie

La découverte d'une méliturie est un argument important pour le diagnostic de galactosémie. Cette méliturie n'est cependant pas constante, puisque retrouvée 12 fois sur 15 observations. Dans 2 cas, elle est intermittente (obs. 6 et 7). 3 fois elle est associée à une glycosurie vraie (obs. 6, 7 et 9).

Sous régime la méliturie disparaît environ au 3e jour, c'est le cas des observations 5, 13, 17 ou des cytochimies urinaires ont été pratiquées quotidiennement et dans tous les cas avant le 10e jour (obs. 1, 3, 5, 7, 13, 17).

A long terme la méliturie n'a jamais été retrouvée lors des contrôles, que le régime soit suivi de façon stricte ou non, à l'exception d'un cas (obs. 9) où réapparaissent des traces de galactose urinaire à l'occasion d'épisodes diarrhéiques, l'un traité par Colimycine* en comprimés.

B - La protéinurie

La présence d'une protéinurie lors du diagnostic est observée 12 fois, tandis qu'il est précisé qu'elle est absente seulement dans trois observations (4, 13, 16). Le taux en est variable et faible de 0,05 à 1,05 g/l au maximum. Les 5 fois où une immunoélectrophorèse des protéines urinaires est pratiquée, le tracé est de type tubulaire.

La disparition de cette protéinurie sous régime se situe le plus souvent dans la 1e semaine (obs. 1, 7, 14, 17). Le délai de disparition le plus court observé est de trois jours (obs. 17). Il est des cas où cette protéinurie persiste relativement longtemps (obs. 3, 12) à 1 mois et 6 semaines, mais à des taux faibles 0,10 g/l et une croix respectivement.

A distance cette protéinurie réapparaît dans aucune observation.

C - Hyperaminoacidurie

Une hyperaminoacidurie a été recherchée dans 9 observations avant l'instauration du régime, elle s'est révélée présente 8 fois, à des taux allant de 8 à 20 mg/kg/24 h d'azote aminé urinaire. Elle est contrôlée absente uniquement dans l'obs. 16 qui ne comporte pas non plus d'albuminurie. Cette hyperaminoacidurie est surtout le témoin de l'atteinte tubulaire (28), mais aussi de la défaillance hépatique.

Les délais de disparition de cette hyperaminoacidurie sont rarement précisés dans les observations. On peut noter cependant l'absence d'hyperaminoacidurie après un mois de régime dans l'obs. 1, après 6 semaines dans l'obs. 3 où elle était encore présente au 10e jour, sous GALACTOMIN. Par contre dans l'obs. 17 on note encore l'existence d'une légère hyperaminoacidurie à 7 mg/kg/24 h après un mois de régime sous NUTRAMIGEN.

Il n'y a pas eu de contrôle loin de l'instauration du régime.

Au total il apparaît que la méliturie témoin de l'élévation du taux de galactose sanguin, et les signes de tubulopathie disparaissent dans la grande majorité des cas rapidement et définitivement sous régime.

3 - LES SIGNES OCULAIRES

Au moment où est effectué le diagnostic et instauré le régime, on observe l'existence d'opacités cristalliniennes dans 8 observations sur 17.

La présence d'une cataracte paraît moins fréquente dans les cas de diagnostic précoce, cependant la relation entre date du diagnostic et présence ou non d'anomalie cristallinienne n'est pas constante :

- la cataracte peut être présente précocement (à 11 jours dans l'obs. 17, à 10 jours dans l'obs. 11) ;

- inversement, elle est parfois absente malgré un diagnostic tardif (obs. 1 : 45 jours ; obs. 6 : 4 mois et 3 semaines).

On notera qu'il n'existe pas d'atteinte cristallinienne chez l'enfant dont la mère a suivi un régime restrictif pendant la grossesse.

La disparition de l'opacité cristallienne se produit 5 fois sur les 8 cas où elle était observée. Dans ces cas, le délai de diagnostic n'excédait pas 2 mois. Il est donc intéressant de noter que jusqu'à 2 mois, on peut très bien observer une régression totale des lésions oculaires sous régime.

Le délai de disparition des lésions cristalliniennes va de 1 mois 10 jours dans l'obs. 3, à 2 mois 20 jours au maximum dans l'obs. 11. Il n'apparaît pas clairement, dans nos observations, de relation entre délai nécessaire à la régression des lésions et date du diagnostic.

La cataracte galactosémique ne résume pas à elle seule toutes les lésions oculaires observables dans la maladie, puisqu'on relève un cas d'hémorragie intraoculaire (obs. 17). De plus dans l'obs. 4 on voit apparaître une baisse de l'acuité visuelle, présente à l'âge de 6 ans, sans atteinte cristallinienne ni trouble de réfraction.

4 - LA CROISSANCE

Une hypotrophie est retrouvée de façon régulière dans les observations, dès les premiers jours de vie, en rapport avec des troubles digestifs, vomissements et anorexie, qui sont souvent les symptômes les premiers en date. Les enfants galactosémiques n'ont pas repris leurs poids de naissance au 15e jour de vie et souvent n'ont pas amorcé de reprise pondérale.

11 fois (obs. 1, 3, 4, 5, 7, 11, 12, 13, 14, 15, 17) le poids reste de 200 à 500 g inférieur au poids de naissance entre 10e et 15e jour de vie.

Dans les cas diagnostiqués tard la prise pondérale est nettement insuffisante : prise de poids de 1 200 g en 4 mois (obs. 6), poids de 6 kg à 1 an et 8 kg 100 à 17 mois (obs. 8). Rattrapage du poids de naissance à 2 mois (obs. 12).

A - Evolution pondérale au cours du 1^{er} mois de régime

Dans 8 observations sur 17, la prise de poids observée pendant le 1^{er} mois de régime est insuffisante, c'est à dire inférieure à la prise de poids habituelle d'un enfant du même âge (soit 600 g au cours du 1^{er} mois)
Cf. Tableau Ia.

6 fois le lait utilisé est le GALCTOMIN (1, 3, 7, 8, 9, 16) une fois le VEGLACT C (obs. 15), une fois il s'agit d'un régime synthétique (obs. 4).

3 fois la mauvaise prise de poids est imputable à une diarrhée (obs. 1, 3, 9).

2 fois le lait GALACTOMIN est mal accepté par l'enfant (obs. 7 et 13).

Dans 8 observations par contre, la prise de poids est bonne au cours du 1^{er} mois (Cf. tableau Ib), avec dans 4 cas une prise de poids excédentaire par rapport à la normale traduisant une certaine récupération (obs. 5, 6, 8, 17) : 800 g à 1 kg.

Dans ces 8 observations :

- le NUTRAMIGEN est utilisé 4 fois
- le AL 110 2 fois
- le GALACTOMIN 1 fois
- Un régime varié sans galactose 1 fois

B - Evolution du poids et de la taille au cours de la 1^{re} année de régime

Dans la majorité des cas, on observe un rattrapage progressif étalé sur plusieurs mois du déficit pondéral :

TABLEAU I : Evolution pondérale au cours du 1er mois de régimeTableau Ia : Prise de poids insuffisante

Obs. 1	- 400 g	GALACTOMIN
3	+ 500 g	GALACTOMIN
4	+ 400 g	Régime SYNTH.
7	+ 400 g	GALACTOMIN
9	+ 120 g	GALACTOMIN
13	+ 250 g ?	GALACTOMIN
15	+ 540 g (en 2 mois)	VEGELACT C puis SYNTH.
16	+ 580 g	GALACTOMIN

Tableau Ib : Prise du poids correcte

Obs. 2	N	GALACTOMIN
5	+ 1 kg	NUTRAMIGEN
6	+ 800 g	AL 110
8	+ 900 g	Varié
10	N	NUTRAMIGEN
11	+ 690 g	NUTRAMIGEN
12	+ 400 g	AL 110
	(entre 5e et 6e mois)	
17	+ 1 kg	NUTRAMIGEN



Figure 1 = Evolution du poids au cours de la lère année de régime.

C'est le cas des observations : 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 12, 15.
cf. Figure 1.

Dans les 8 observations restantes : 2 fois on manque de recul (obs. 6 et 11), 5 fois la croissance est progressive sans rattrapage, soit qu'il n'y ait pas eu de perte de poids au départ (obs. 2 et 10), soit que le poids progresse régulièrement en restant en dessous de la ligne moyenne par rapport à l'âge. Dans l'observation 17, la prise pondérale est insuffisante à un an passant de la ligne moyenne à $- 1,5$ D.S.

On voit donc que d'une manière générale le rattrapage pondéral s'étale sur de nombreux mois, en restant temporairement insuffisant puisque la moyenne des poids à 6 mois de régime est de $- 1$ D.S. pour l'âge et à 1 an de $- 0,5$ D.S. pour l'âge.

Pour ce qui est de l'évolution de la taille au cours de la première année de régime, il apparaît également un rattrapage progressif du retard, lorsqu'il existait, étalé sur plusieurs mois. Cette tendance évolutive apparaît à l'étude des différents cas pris isolément, et est difficilement exprimée par des chiffres sans doute peu significatifs : la moyenne des tailles à 6 mois est de $- 0,2$ D.S. alors qu'elle est de $+ 0,4$ D.S. à 1 an sur 14 observations.

C - Poids et taille à long terme

Si l'on considère le poids et la taille des enfants galactosémi-ques lors du dernier examen, donc à long terme, on constate que poids et taille sont voisins de la moyenne des enfants du même âge.

Poids moyen : $- 0,55$ D.S.

Taille moyenne : $+ 0,05$ D.S.

Tout au plus peut on remarquer que ces enfants ne sont en général pas très gros, surtout dans les 5 observations dont l'âge actuel dépasse 10 ans où le poids moyen est de $- 0,9$ D.S., ce qui n'est peut-être pas significatif vu le petit nombre de cas - Tableau II.

OBS.	AGE ACTUEL	POIDS	D.S.	TAILLE	D.S.
1	8 a 4 m	24 kg	M	125,5 cm	M
2	5 a 6 m	18,8	M	107,8	- 0,5
3	5 a	17	M	109	+ 1
4	10 a 11 m	25,5	- 1,5	134	- 1
5	1 a 11 m	12,2	+ 1	86,5	+ 1
6	2 a 1 m	12	M	91	+ 1
7	4 a 10 m	18	+ 0,5	112	+ 1,5
8	16 a	48,5	- 1,5	(1 M	M à 4 ans)
9	11 a 2 m	29	- 1	144	+ 0,5
10	2 a 4 m	13	+ 0,5	89,5	+ 0,5
11	6 m 1/2	6,6	- 1	69	+ 1,5
12	1 a	10,7	- 0,5	83	- 0,5
13	3 a 6 m	12	- 1,5	92	- 0,5
14	3 a 4 m	13,6	- 0,5	98,5	+ 1
15	3 a 8 m	15	- 0,5	97	- 0,5
16	14 a	55	M	160	M 1,90 m à 19 ans
17	1 a 5 m	8,1	- 1,5	76	- 1,5

TABLEAU II - Evolution à long terme du poids et de la taille

5 - LE DEVELOPPEMENT PSYCHOINTELLECTUEL

Le problème qui domine l'évolution des enfants galactosémiques est celui de l'avenir neuro-psychique.

A - Le développement intellectuel

Dans 12 observations l'étude du Q.I. (ou du Q.D. suivant les cas) a été effectué de façon précise :

- 11 fois ce quotient a été évalué par des tests psychologiques (obs. 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 12, 14).

- 1 fois (obs. 16) le développement intellectuel est considéré comme normal, car il s'agit d'une enfant de 14 ans que nous avons eu l'occasion de revoir nous-même et qui suit une scolarité normale (classe de 3e).

- Dans les 5 observations restantes :

- 2 fois le développement psychomoteur se fait normalement aux dires du médecin qui suit ces enfants, mais le recul n'est pas suffisant (obs. 6 et 11).

- 2 fois l'enfant n'a pas été testé récemment (obs. 13, 17) de façon précise. Dans l'obs. 17 on note cependant à 15 mois d'évolution un développement normal.

Les derniers cas (obs. 15) concerne un adolescent de 17 ans, revu par nous même, qui n'a pas été testé de façon précise. Il présente un handicap modéré mais certain avec un Q.I. voisin vraisemblablement de 80.

L'ensemble des quotients couvre un éventail allant de 60 à 110. Le niveau moyen est de 85. On voit déjà qu'il n'existe pas de débile profond : quotient minimum à 60 et qu'il existe des quotients "satisfaisants" au moins égaux à 100 dans 4 cas (obs. 2, 5, 10, 15).

Pour ces 4 observations, dans 2 cas le recul n'est pas très important puisqu'il est de 2 ans seulement (obs. 5 et 10). Mais dans l'obs. 2 le recul est de 5 ans et demi, et dans l'observation 16 de 14 ans. Cf. Tableau III.

OBS.	ANNEE DE NAISSANCE	AGE DE DIAGNOSTIC	AGE ACTUEL	RIGUEUR DU REGIME	QI/QD
1	1969	45 jours	8 a 4 m	+++	72
2	1971	Naissance	5 a 6 m	+++	100
3	1972	19 jours	6 a	++	75
4	1957	27 jours	16 a	++	60
5	1975	15 jours	2 a	+++	100
6	1976	4 m 35 jrs	2 a 1 m	+++	?
7	1973	2 m	3 a 11 m	+++	90
8	1960	17 m	12 a	+	63
9	1967	9 jours	10 a 1 m	++	80
10	1974	2 jours	2 a 8 m	+++	110
11	1976	10 jours	10 m	+++	N
12	1975	5 m	2 a 3 m	+++	80
13	1972	14 jours	4 a 11 m	?	N ?
14	1974	14 jours	2 a 5 m	+++	92
15	1958	1 m	18 a 10 m	++	80 ?
16	1963	8 jours	14 a	+	100
17	1976	11 jours	15 m	+++	N ?

Régime strict : +++

non strict : ++

large : +

TABLEAU III - Développement intellectuel (en fonction de l'âge du diagnostic, de la rigueur du régime, de l'âge actuel du sujet).

Peut-on dégager de l'étude des observations quelques éléments susceptibles d'avoir influé sur le développement de l'enfant ?

a - Développement intellectuel et précocité du diagnostic

Si l'on observe le graphique portant les quotients en ordonnée et l'âge du diagnostic en abscisse, on peut admettre une certaine relation entre niveau intellectuel et précocité du diagnostic. Cf. Figure 2.

Cette relation apparaît également si l'on considère que les quotients supérieurs ou égaux à 80 sont observés :

- 6 fois sur 9 dans les cas diagnostiqués dans les 15 premiers jours.
- 7 fois sur 17 dans les cas diagnostiqués dans le 1^{er} mois.
- et seulement 9 fois sur 17, si l'on inclut les cas diagnostiqués tardivement.

De plus, dans notre série, les 4 cas où le quotient est supérieur ou égal à 100 (obs. 2, 5, 10, 16) ont été diagnostiqués dans les 15 premiers jours de vie.

Pour les cas extrêmes : la seule observation (obs. 2) où un régime a été institué pendant la grossesse, concerne une enfant de 6 ans et demi au développement intellectuel normal (Q.I. à 100).

L'observation où le diagnostic a été le plus tardif (obs. 8), à 17 mois, concerne un enfant de 12 ans au Q.I. de 63.

Mais on peut remarquer également qu'il existe des exceptions dans les 2 sens :

Dans l'obs. 9 : le quotient n'est que de 80 avec un diagnostic pourtant relativement précoce au 9^e jour.

Dans l'obs. 7 : quotient à 90 malgré un diagnostic à 2 mois.

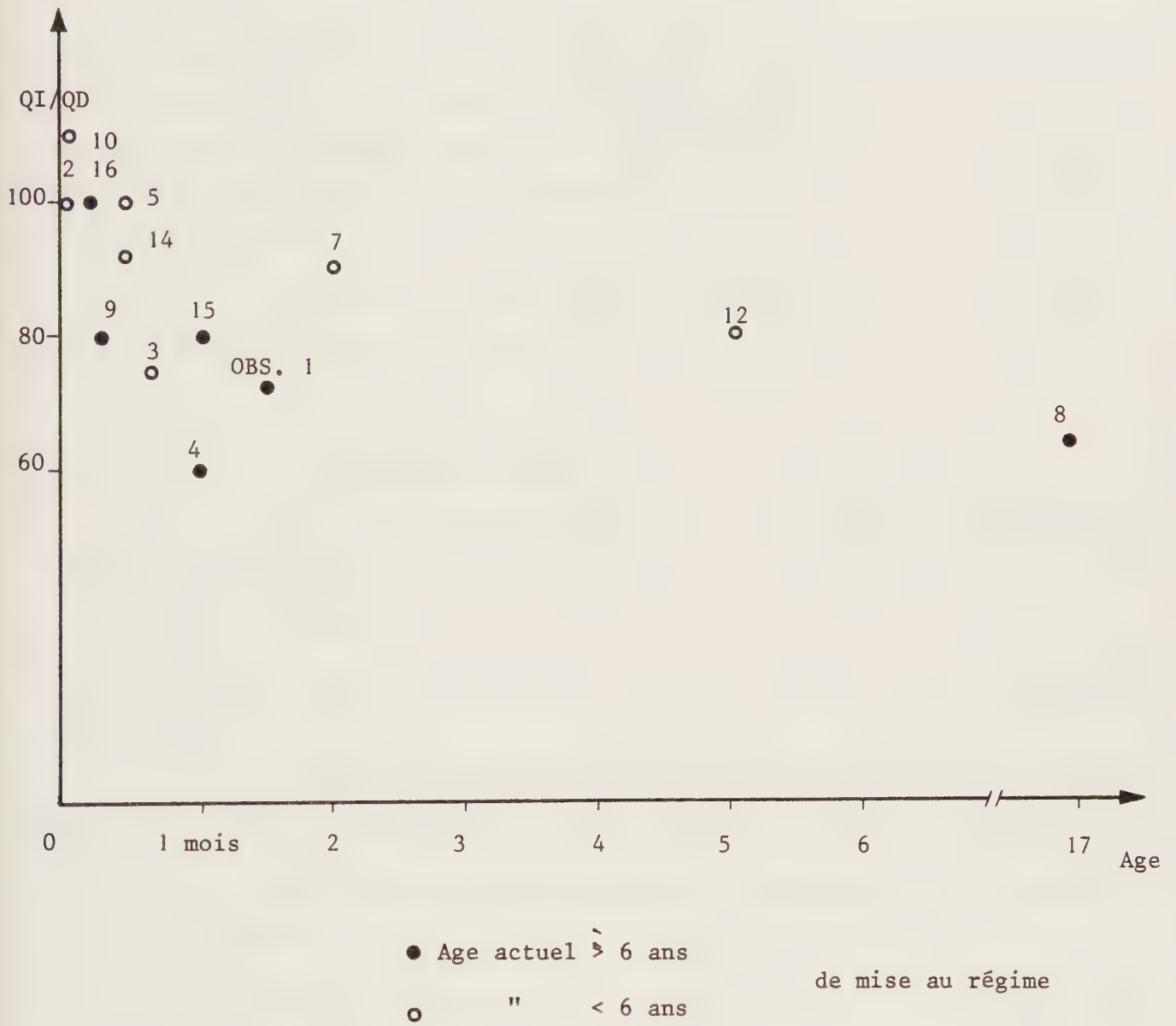


Figure 2 = Développement intellectuel et précocité du régime

b - Développement intellectuel et âge du sujet

Il est intéressant de comparer les quotients moyens observés par tranches d'âge différentes. En effet, pour les sujets dont l'âge actuel se situe entre 0 et 6 ans, âge préscolaire, le quotient moyen est de 92 (obs. 2, 3, 5, 7, 10, 12, 14) avec des extrêmes de 75 et 110.

Pour les sujets dont l'âge actuel est supérieur à 6 ans, le quotient moyen n'est plus que de 76 (extrêmes 60 et 100) (obs. 1, 4, 8, 9, 15, 16). Ces 2 groupes ont un âge moyen de mise au régime similaire : 18 jours (si on exclut dans le 1er groupe l'obs. 12 et dans le 2e groupe l'obs. 8 où l'âge de mise au régime s'écarte trop de la moyenne générale, à savoir respectivement 5 mois et 17 mois).

On observe donc globalement une détérioration du niveau moyen avec le recul des années. Cf. Figure 3.

c - Influence du régime

Nous avons essayé de classer le type de régime, suivant qu'il a été strict ou non avec 3 cas :

1° Régime strict

2° Régime supprimant tous les laitages, mais laissant quelques "bavures"

3° Régime supprimant uniquement le lait mais comprenant certains laitages : beurre, fromages, yaourts à un moment quelconque de l'évolution.

Les 3 cas nous ont semblé bien s'individualiser à l'interrogatoire des parents.

Dans le 1er cas (obs. 1, 2, 5, 7, 10, 12, 14) le quotient moyen des enfants est de 90.

Dans le 2e cas (obs. 3, 4, 9, 15) il n'est que de 74, l'âge moyen dans ces 2 groupes est cependant bien différent : 4 ans dans le 1er cas 12 ans dans le 2e cas.

Le 3e cas, de régime mal suivi, ne concerne que deux observations qui donnent des résultats contradictoires obs. 8 : Q.I. de 63, obs. 16 : Q.I. voisin de 100.

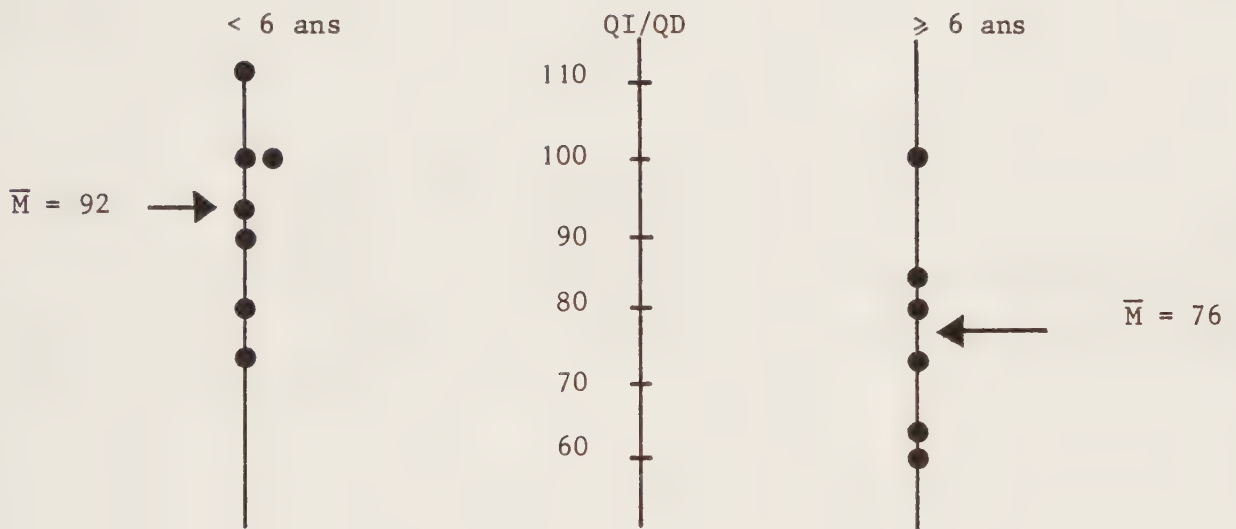


Figure 3 : DEVELOPPEMENT INTELLECTUEL ET AGE DU SUJET

Ces constatations sont bien sûr à tempérer vu le petit nombre de cas.

L'observation 16 est donc particulièrement intéressante car on y voit à l'âge de 14 ans, un développement intellectuel s'être effectué normalement malgré un régime élargi dès l'âge de deux ans.

Quotient et lait utilisé :

Lorsque le GALACTOMIN a été utilisé de façon continue dans le régime (obs. 1, 2, 9, 16), le quotient moyen est de 89 (72, 100, 83, 100). Lorsque le lait AL 110 ou NUTRAMIGEN a été utilisé le quotient moyen est de 91 (obs. 3, 5, 7, 10, 12, 14) avec des quotients de 75, 100, 90, 110, 80, 92. Dans une seule observation un dérivé du soja (VEGELACT B) a été utilisé de façon continue (obs. 4) le Q.I. est de 60.

B - Autres troubles neurologiques

En dehors des déficiences intellectuelles proprement dites, quelles sont les troubles neurologiques que nous avons pu observer au cours de l'évolution des enfants galactosémiques ?

a - Les troubles de la parole

Ils sont retrouvés assez souvent. Sur 14 cas revus avec suffisamment de recul, il existe 7 fois un trouble de la parole (obs. 1, 2, 3, 4, 9, 12, 14).

Dans deux cas il existe un retard isolé d'acquisition du langage obs. 12 et obs. 14 dont le Q.D. est respectivement de 80 et 92.

Dans 2 cas (obs. 1 et 2) il existe un léger défaut de prononciation isolé.

Dans les 3 autres cas, il s'associe au retard dans l'acquisition du langage, un trouble d'articulation. Dans 2 observations, la voix est dite "forcée" ou "astreinte". De plus le timbre de la voix paraît affecté 2 fois obs. 3 et 9 : voix dite "nasommée".

Le quotient moyen de ces 7 observations est de 80 donc voisin de la moyenne générale. On voit donc que cette dysarthrie se retrouve de manière relativement fréquente, traduisant autant une difficulté dans l'élaboration du langage que dans l'élocution proprement dite.

b - Autres troubles

Une incoordination motrice est retrouvée dans 6 observations (1, 3, 4, 8, 12, 17). Le trouble de coordination est généralement peu important. On note dans l'obs. 1 que l'enfant paraît un peu plus maladroit que les enfants de son âge, ou comme dans l'obs. 3 "il lui arrive de laisser tomber son verre". Cette atteinte est associée aux cas où le niveau est relativement médiocre : quotient ≤ 80 dans tous les cas, donc liée à l'encéphalopathie.

Deux cas particuliers sont cependant à dégager, celui de l'obs. 12 où l'importante baisse de l'acuité visuelle entre sûrement en ligne de compte, mais surtout celui de l'obs. 4 : ce jeune homme de près de 20 ans est très handicapé par un tremblement marqué de type intentionnel qui vient parasiter tous ses mouvements volontaires, dont la marche. Ce tremblement jusqu'alors absent est apparu progressivement vers l'âge de 10 ans.

c - Manifestations d'ordre psychologique

Elles sont malheureusement fréquentes chez ces enfants souvent hospitalisés dans la période néonatale, qui présentent un handicap intellectuel, parfois sensoriel et moteur et qui en outre se différencient de leurs frères et soeurs ou camarades par le régime astreignant qu'ils doivent suivre.

Il est fait mention de troubles d'ordre psychologique dans 8 observations (1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12). Mais l'examen d'ensemble de ces données fait apparaître qu'il s'agit rarement de troubles graves, que les manifestations sont de degrés très divers allant de la simple timidité à l'hyperaffectivité, dans la genèse desquels il est difficile de faire la part, de la maladie elle-même et des circonstances accompagnant la maladie.

Un trait souvent rencontré est l'émotivité de ces enfants (obs. 1, 2, 8, 12, 14). Cela peut se traduire par une simple timidité qui apparaît lors de l'entretien psychologique où il est même parfois noté que l'enfant semble replié sur lui (obs. 14).

Ailleurs cela se traduira par une insécurité affective, voire même une anxiété particulièrement nette dans les observations 7 et 12. La relation entre la mère et son enfant galactosémique paraît parfois difficile et cela peut se traduire par une surprotection maternelle ou à un état de dépendance excessive de l'enfant vis à vis de sa mère (obs. 8, 9).

Il n'est pas rare enfin que l'on observe associés chez le même enfant certains traits apparemment contradictoires, la mère signalant que son enfant est volontiers opposant, capricieux à la maison, alors qu'il apparaît doux, sociable, ou même particulièrement docile, en milieu scolaire, lors de la consultation du médecin ou de l'entretien avec la psychologue (obs. 1, 4, 12, 14).

CHAPITRE IV

DISCUSSION SUR LE PRONOSTIC

Ce chapitre comporte deux parties : la première concerne les modalités du régime qui est l'élément thérapeutique primordial. La deuxième concerne les facteurs autres que le régime pouvant influencer le pronostic. Les conclusions tirées sur notamment la sévérité et la durée du régime tiendront compte de ces 2 éléments de discussion.

1 - PRECOCITE DU REGIME :

A - Régime pendant la grossesse

Un régime dès la période de grossesse a été effectué dans notre série une seule fois (obs. 2). Cet enfant dont le frère est atteint a bénéficié d'un dépistage néonatal. Il n'y a pas eu d'atteinte clinique, le développement psycho-moteur est bon. Le recul est sûrement encore insuffisant : 6 ans et demi. Ce cas est intéressant car dans la fratrie existent un cas diagnostiqué à un mois et demi de vie (obs. 1) et un 3e enfant non porteur.

Pour notre obs. 2 l'effet du régime pendant la grossesse paraît favorable car ce cas fait partie des 4 observations de quotient supérieur ou égal à 100.

DONNEL (31) a réuni en 1969, 11 cas de galactosémie parmi lesquels dans 10 cas un régime a été suivi par la mère pendant la grossesse. Tous les cas ont été considérés comme normaux cliniquement à la naissance sauf un où il existait une cataracte malgré le régime. Le Q.I. de ces sujets va de 89 au minimum à 147 au maximum avec une moyenne de 105. Le seul cas où le régime n'a pas été suivi pendant la grossesse a un Q.I. de 64 seulement.

Sur ces 10 cas : 1 cas a plus de 10 ans d'âge : son quotient est de 109

4 cas ont entre 5 et 10 ans : quotient de 93, 103, 118, 147

5 cas ont moins de 5 ans : 95, 90, 89, 112, 97.

L'effet favorable du régime restrictif pendant la grossesse apparaît donc net à la lecture de ces chiffres.

Par ailleurs, la toxicité du galactose dès la vie intra-utérine est établie : sur les taux de galactose 1 phosphate élevés à la naissance dans le sang du cordon en dehors d'un régime maternel (222). Même en cas de régime maternel ces taux ne sont pas négligeables (132). Les taux de galactose 1 phosphate dans le sang du cordon allant de 3,9 à 16,4 mg/100 ml (le taux maximum toléré au cours du régime est de 3 à 4 mg/100 ml).

Cet effet toxique intra-utérin du galactose est également montré par les études chez l'animal femelle gestante nourrie avec un excès de galactose (59). De plus les études faites chez un fœtus après interruption volontaire de grossesse dans le cadre d'un dépistage anténatal de la galactosémie (48, 68) ont montré l'accumulation de galactose 1 phosphate dans le foie du fœtus ainsi que des modifications anatomo-pathologiques du cristallin.

L'existence de lésions anténatales de l'enfant galactosémique constituent un argument de plus pour considérer comme bénéfique le régime dès la période de grossesse.

B - Influence de la précocité du diagnostic et du régime en période post-natale

Il ressort de notre série qu'il existe globalement une certaine relation entre la précocité du diagnostic et l'espoir de se voir développer un intellect correct.

DONNEL (13) aboutit aux mêmes conclusions à partir de 16 cas rassemblés en 1961.

HSIA (30) donne des chiffres précis, sur 31 cas. Cf. Tableau IV.

L'influence de la précocité du diagnostic n'apparaît pas à la lecture de ces chiffres. Mais on ne connaît pas l'âge actuel des enfants testés et surtout les tranches de délai de diagnostic sont sans doute trop larges.

HASSAN dans une série de 11 cas (27) rassemblés en 1969 est assez pessimiste, il décrit notamment 2 observations où le diagnostic fut porté à la naissance, le quotient après 4 ans de recul n'est que de 72 et 85.

KOMROWER (39) ne se prononce pas de façon précise sur ce sujet, il pense cependant que la meilleure chance d'obtenir un développement intellectuel correct est de faire un diagnostic précoce. Il note en effet, dans une série de 6 cas où l'âge de diagnostic dépasse 15 mois, un Q.I. de 50 à 70 avec une moyenne de 48, malgré un régime bien suivi.

Enfin FISCHLER en 1972 (21) après avoir constaté l'effet bénéfique d'un traitement précoce, Cf. Tableau V, émet cependant quelques réserves. Il présente une étude intéressante de 10 familles où 2 enfants sont atteints successivement. Pour le 1^{er} enfant, le diagnostic est effectué entre 0 et 3 mois, pour le 2^e enfant le diagnostic est effectué dès la naissance, mis à part un cas diagnostiqué à 15 jours de vie.

Le Q.I. moyen du 1^{er} groupe est de 91, celui du 2^e groupe 98. La différence est considérée comme non significative.

Donc si la toxicité de l'apport du galactose ne fait de doute pour personne et si l'importance d'un régime précoce est admise par tous pour ce qui concerne la toxicité hépatique et le pronostic vital, la précocité de l'exclusion du galactose n'apparaît pas constamment déterminante pour le pronostic à long terme. Il existe en effet des enfants qui malgré un régime précoce ont un développement mental mauvais ; la précocité du régime n'est donc pas une condition suffisante en soi. L'explication en est peut-être que les autres facteurs du pronostic nivellent le développement à un niveau médiocre empêchant ainsi l'influence de la précocité du régime.

	Q.I. > 90	70 - 89	40 - 69	TOTAL
Diagnostic < 6 mois	12	6	2	20
De 6 mois à 1 an	4	1	1	6
> 1 an	3	0	2	5
	19	7	5	31

TABLEAU IV

Q.I. et âge de diagnostic d'après HSIA (30)

Age de diagnostic					
	0-3 jrs	4-30 jrs	1-3 mois	4-11 mois	> 12 mois
Nombre de cas	14	13	13	4	1
Moyenne des Q.I.	95	95	86	77	95

TABLEAU V

Q.I. et âge de diagnostic d'après FISCHLER (21)

D'autre part par précocité ne doit-on pas entendre, non pas les premières semaines de vie, mais plutôt les premiers jours et même la période intra-utérine ? Ce n'est que lorsqu'on aura suffisamment de recul pour les enfants ayant bénéficié d'un régime dès la grossesse, que l'on pourra se prononcer à ce sujet. Mais on a vu que les résultats de DONNELL (13) son encourageants.

Plus difficile est l'interprétation des cas, assez rares, qui se caractérisent par un développement normal y compris intellectuel, et cela malgré un diagnostic tardif. DONNELL (13) décrit un enfant blanc de 11 ans dépisté à 14 mois dont le Q.I. actuel est de 94. Une enquête nationale récente (53) révèle également une enfant de 11 ans traitée à 3 mois de vie et dont le développement intellectuel est normal. D'autres cas semblables furent décrits (16). Ces cas méritent d'être signalés, nous aborderons plus loin l'interprétation de ces faits à propos du problème des voies accessoires et des variants de la maladie.

Au terme de ces considérations, on voit que si la précocité du traitement influence le pronostic intellectuel, il ne s'agit pas d'une condition suffisante, ni même dans quelques cas d'une condition nécessaire pour obtenir un développement normal.

2 - TYPE DU REGIME ET EVOLUTION

Deux phases dans le développement de l'enfant galactosémique sont à individualiser, la première concerne les premiers jours, puis les premières semaines qui suivent la mise en route du régime. La deuxième concerne l'évolution à long terme.

A - Dans la phase précoce d'évolution

Il est possible de comparer l'effet des différents types de lait utilisé, sur le développement statural et surtout pondéral de l'enfant. L'effet obtenu sur les troubles hépatiques, rénaux et à fortiori sur le développement psychomoteur sont plus difficiles à différencier en fonction du lait utilisé.

Il existe 3 grandes sortes de lait :

1 - Les laits dérivés du soja : type VEGLACT B et C (GALLIA) VEGEBABY (SOPHARGA).

2 - Les hydrolysats avec le GALACTOMIN (TRUFOOD) puis plus récemment NUTRAMIGEN (MEAD JOHNSON) et AL 110 (NESTLE).

3 - Enfin les régimes dits "synthétiques" comme la bouillie d'amande maltée utilisée dans l'obs. 5, qui ne sont plus guère utilisés actuellement du fait de l'existence des préparations diététiques plus faciles d'emploi.

Le choix du lait de régime est une chose importante et il apparaît, à la lecture de nos observations, quelques inégalités dans les succès obtenus avec les différents types de laits utilisés.

Une seule fois un dérivé du soja a été utilisé en première intention avec un effet peu favorable sur la courbe pondérale (obs. 14). Une autre fois il fut utilisé après une tentative de régime synthétique avec cette fois un effet favorable (obs. 4).

L'effet défavorable des dérivés du soja chez le galactosémique est déjà suggéré par HOLZEL (29), PAYNE (49) par contre observe des progrès satisfaisants chez des enfants traités par les dérivés du soja. DONNELL (13) note 3 cas d'enfants traités successivement par des dérivés du soja, puis NUTRAMIGEN et observe un effet plus favorable sous NUTRAMIGEN tant sur le poids, que sur les évaluations successives du développement psychomoteur. Il en conclut, avec prudence, que l'impression clinique ne plaide pas en faveur des dérivés du soja. HASSAN (27) va dans ce sens également puisqu'il observe un cas où la reprise pondérale et la disparition de l'hyperaminoacidurie n'est constatée qu'après suppression du VEGLACT.

L'impression défavorable qui se dégage de l'utilisation des dérivés du soja est donc fréquemment retrouvée ; l'explication la plus communément avancée réside dans la présence dans de tels laits de stachyose et raffinose, 2 oligosaccharides contenant du galactose, qui ne sont normalement pas hydrolysés dans le tube digestif. Un régime apportant 3 g/kg de protéine, apporte ainsi 0,18 g/kg de galactose (10). L'hydrolyse de ces sucres serait possible lors de diarrhée avec pullulation microbienne.

Les hydrolysats ont été plus souvent utilisés dans nos observations et l'on a noté que parmi les courbes pondérales favorables, le GALACTOMIN était employé moins souvent que les autres laits à savoir AL 110 et NUTRAMIGEN, qui sont donc à préférer d'autant qu'on signale 2 observations où le GALACTOMIN fut mal accepté par l'enfant. Ce fait n'est pas retrouvé dans la littérature. Mais dans notre série, rappelons le, il n'y a pas de grosse différence de Q.I. à long terme mise en évidence entre GALACTOMIN et autre hydrolysat.

Enfin il paraît utile de préciser la nécessité qu'il y a d'observer un régime extrêmement strict dans cette première phase évolution, témoin l'obs. 9, où l'on voit se produire une stagnation pondérale prolongée avec réapparition d'une méliturie, lors d'un épisode diarrhéique traité par des comprimés de Cocimycine contenant du galactose en quantité faible mais suffisante pour entraîner des troubles.

B - Evolution à long terme et sévérité du régime

L'influence de la sévérité du régime sur le développement intellectuel de l'enfant galactosémique est indéniable. Elle apparaît dans notre série où la moyenne des quotients passe de 90 à 74 suivant que le régime est strict ou non. Il faut cependant tempérer cette constatation par le fait que le premier groupe à régime strict comporte des enfants plus jeunes que le 2e groupe.

L'influence favorable d'un régime bien suivi apparaît également dans la série de HSIA (30) - Cf. Tableau VI.

KONROWER donne les chiffres suivants :

Q.I. moyen de 84 en cas de bon contrôle du régime.

Q.I. moyen de 77 en cas de mauvais contrôle.

Il considère que la différence n'est pas significative, car les familles à niveau intellectuel supérieur à la moyenne, correspondent en général aux familles ayant un bon contrôle de régime (39).

HASSAN (27) attribue également à un mauvais contrôle du régime les mauvais résultats de sa série. Il cite de plus un cas de réapparition secondaire de cataracte à quelques mois de vie sous régime mal contrôlé.

Q.I.				
CONTRÔLE DU REGIME	> 90	70 - 89	40 - 69	TOTAL
Excellent	10	4	1	15 cas
Assez bon	8	2	1	11 cas
Médiocre	2	1	5	8 cas

TABLEAU VI

Q.I. et contrôle du régime d'après HSIA (30)

Il n'existe pas d'étude longitudinale précise permettant d'affirmer l'effet néfaste d'un élargissement du régime, passées les 1^{re} années de vie.

L'apparition secondaire dans notre obs. 4 de troubles neurologiques dominés par un tremblement peut être à rapprocher des écarts de régime observés chez cet enfant. Ce type de trouble fut également décrit par JAN en 1973 (34).

L'influence de la rigueur du régime, dans les premières années de vie, est donc nette tant sur le développement intellectuel, que sur la prévention des troubles oculaires ou neurologiques.

Mais là aussi il faut faire état de cas rares, où comme dans notre obs. 16 le résultat paraît favorable malgré un élargissement du régime dès l'âge de 2 ans. Ces cas ne doivent pas à notre sens engendrer un optimisme injustifié, ils apparaissent en effet comme rares vis à vis des cas plus nombreux démontrant le caractère néfaste de l'élargissement précoce du régime et d'autre part il n'est pas exclu que le développement eût été encore meilleur sous régime strict.

3 - CARACTERE NEFASTE DU REGIME

L'hypothèse de la nocivité du régime a été envisagée depuis longtemps (13). Le galactose est essentiel dans la synthèse des galactolipides et il n'est pas exclu à priori que la suppression totale du galactose de l'alimentation n'entraîne une modification dans la synthèse des cérébrosides, comme l'ont montré les expériences animales (69).

Cependant il est montré, la possibilité de formation de UDP galactose, par voie endogène, à partir du métabolisme du glucose. En effet si le passage du galactose 1 phosphate à l'UDP galactose est absent par déficit en galactotransférase chez le galactosémique, l'UDP galactose 4 épimérase, réversible, peut à partir de l'UDP glucose fournir l'UDP galactose nécessaire à la synthèse des cérébrosides. Cf. Figure 4.

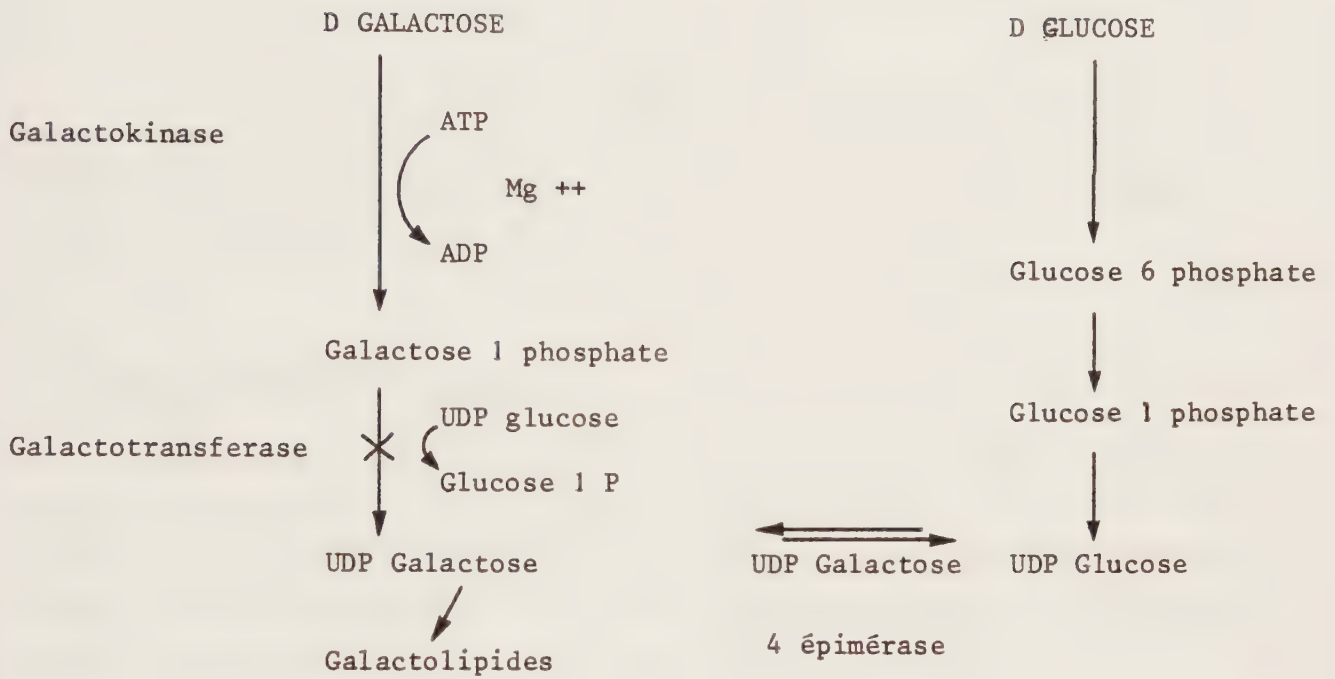


Figure 4

Métabolisme du galactose

En outre au cas où il existerait un effet néfaste, il ne semblerait pas s'exercer pendant la grossesse, en effet les enfants dont la mère, hétérozygote, a suivi un régime restrictif pendant la grossesse et qui ont été reconnus sains à la naissance, ne sont pas signalés avoir un développement intellectuel perturbé. C'est le cas du 2e enfant de la famille de nos obs. 1 et 2.

Par contre au niveau psychologique, il est bien certain que la restriction demandée aux enfants ajoutée aux hospitalisations répétées peut avoir des conséquences défavorables, témoins les troubles du comportement signalés dans nombre d'observations.

4 - AUTRES ELEMENTS DU PRONOSTIC

Le fait que la précocité ou la sévérité du régime n'ait pas une influence constamment aussi importante qu'on aurait pu le penser doit faire rechercher d'autres éléments modifiant le pronostic pour expliquer notamment les cas d'évolution défavorable malgré un régime bien conduit, ou au contraire les cas apparemment favorables malgré un diagnostic tardif.

A - Les variants

Un certain nombre de variants de la galactotransférase ont été décrits, caractérisés par une activité enzymatique modifiée et accompagnés ou non des signes cliniques de la maladie.

Le variant DUARTE décrit par BEUTLER 1965 (4) est caractérisé par une réduction d'activité de 50 % de l'enzyme. Cette activité tombe à 25 % de la normale en cas de double hétérozygotisme galactosémique - DUARTE, mais cet état ne s'accompagne pas de trouble clinique.

La variété Noire de la galactosémie décrite par SEGAL en 1965 (2, 60) chez des sujets noirs américains, est caractérisé par une activité enzymatique nulle au niveau des globules rouges, alors qu'il existe une activité résiduelle de 10 % de la normale au niveau des hépatocytes et de la muqueuse intestinale (62, 61). Ces sujets présentent les signes cliniques de la maladie, mais souvent d'une manière plus modérée ou plus tardive ; il sont capables de métaboliser une certaine quantité de galactose marqué au ^{14}C injecté par voie veineuse (31).

En dehors du variant LOS ANGELES décrit par Ng en 1971 (47) sans manifestation clinique, il existe encore 2 variants distingués par une mobilité électrophorétique propre de l'enzyme érythrocytaire et accompagnés de troubles cliniques :

Le variant RENNES décrit en 1969 (54) où l'activité enzymatique des globules rouges est effondrée mais non nulle.

Le variant INDIANA où l'activité est instable, devenant nulle après 36 heures de stockage (8).

Il n'est pas impensable qu'un certain nombre de cas d'évolution favorable inattendue corresponde à des variants de la galactosémie comportant une activité enzymatique hépatique résiduelle et supportant un élargissement précoce du régime, et qui pourraient être mieux inventoriés par l'étude de la mobilité électrophorétique de l'enzyme érythrocytaire (12), des fibroblastes ou par étude du métabolisme du galactose marqué (46 - 43).

Seule notre observation 6 a bénéficié d'une étude de l'activité enzymatique dans les hépatocytes obtenus par biopsie, activité qui s'est avérée nulle.

B - Adaptation avec l'âge

L'hypothèse de l'adaptation du sujet galactosémique avec l'âge pour de faibles quantités de galactose a été soulevée depuis longtemps (31). Cette hypothèse repose sur l'analogie avec la phénylcétonurie, sur le fait que certains grands enfants tolèrent un élargissement du régime sans manifestation clinique patente, et sur le fait que la toxicité sur le tissu cérébral est moindre, passées les premières années de vie. Enfin, surtout il fut décrit un certain nombre de voies accessoires de dégradation du galactose qui pourraient en se développant suppléer au déficit en galactotransférase (67, 11, 33, 32). La 1^{re} voie de suppléance fut décrite par ISSELBACHER en 1957 (33). Elle utilise une pyrophosphorylase :



Elle serait présente dans le foie, mais absente des globules rouges et dont l'activité faible dans l'enfance augmenterait avec l'âge.

Une autre voie fut décrite par INOUE 1964 (32). Il décèle la présence de Galactose 6 phosphate dans les hématies des sujets galactosémiques ; le métabolite pourrait rejoindre le métabolisme du xylose par l'intermédiaire du 6 phosphogluconate : Galactose 1 phosphate $\longrightarrow$ Galactose 6 phosphate $\longrightarrow$ 6 phosphogalactonate $\longrightarrow$ métabolisme du xylose.

Enfin CUATRECASAS (11) décrit la possibilité d'une voie oxydative en présence de NAD, pour aboutir finalement au D XYLULOSE. L'existence de cette voie fut d'ailleurs discutée ultérieurement. La place réelle de ces voies de suppléance demeure cependant inconnue aux dires des différents auteurs.

Enfin dernière hypothèse, l'apparente amélioration pourrait être liée à une diminution de l'activité de la lactase intestinale et de la galactokinase, limitant ainsi la production de galactose 1 phosphate.

Cependant un certain nombre d'arguments invitent à la prudence :

- Si certains sujets semblent supporter sans dommage un régime élargi (obs. 16), il est des cas inverses où l'on voit s'installer des troubles neurologiques ou oculaires secondaires (obs. 4) et donc rien ne nous permet d'exclure un certain effet toxique infraclinique du galactose.

- D'autre part : il n'a pas été prouvé de modification des tests de charge en galactose, répétés chez un même sujet, à plusieurs années d'intervalle (31, 22).

Enfin l'évolution défavorable du Q.I. moyen noté par tous les auteurs, pour les groupes d'enfants plus âgés, nous renforce à la prudence.

Notons en outre un fait troublant signalé par plusieurs auteurs. Il s'agit de sujets galactosémiques et qui malgré un régime strict étroitement surveillé conservent des taux de galactose 1 phosphate érythrocytaire élevés. C'est le cas de l'obs. de DONNELL où l'enfant pendant 2 ans garde des taux anormalement élevés de galactose 1 phosphate. Son Q.I. sera de 58. Ce fait a fait discuter la possibilité de formation de galactose 1 phosphate par voie endogène. Il est certain que dans de tels cas le pronostic est assombri (55, 31), si l'on s'est toutefois assuré de l'authenticité d'un régime bien suivi.

CHAPITRE V

SURVEILLANCE D'UN GALACTOSEMIQUE ET

----- PREVENTION GENETIQUE -----

Après avoir discuté des différents facteurs, personnels ou liés au régime pouvant intervenir dans le pronostic de la galactosémie, nous avons essayé d'en tirer quelques conclusions sur la thérapeutique et la prévention dans cette maladie. Certaines de ces conclusions sont tirées directement des constatations faites dans l'étude de cette série et de la littérature, d'autres correspondent plus à une impression clinique à la lecture des observations. Nous serons brefs en ce qui concerne :

1 - L'étape diagnostique :

Nous nous bornerons à rappeler, au plan clinique, la constance des signes digestifs et l'hypotrophie dans la période néonatale. Ceux-là prennent toute leur valeur lorsqu'ils sont associés aux autres signes de la maladie notamment hépatiques. Rappelons l'inconstance ou au moins la variabilité des signes urinaires (albuminurie - méliturie), le caractère évocateur des signes hémorragiques précoces (7).

Le dépistage relativement facile de la maladie par tache de sang sur papier buvard, avant transfusion ou étude de la galactotransférase chez les 2 parents en cas de transfusion préalable, devrait permettre un diagnostic plus précoce, ce qui n'est pas toujours le cas encore actuellement.

2 - Sévérité et durée du régime

Il nous paraît indispensable que le régime soit suivi de manière tout à fait stricte dans les 6 premières années de vie et avec, donc, une surveillance suffisante. Le lait utilisé sera AL 110 ou NUTRAMIGEN.

Au delà de cet âge : il est vraisemblable que la rigueur du régime n'a pas la même importance. En effet, la maturation du système nerveux central est effectuée ; il n'est pas prouvé contrairement à la phase précédente qu'un élargissement du régime puisse être néfaste ; tous les troubles cliniques constatés à long terme ainsi que la stagnation du Q.I. observée avec les tranches d'âge croissant, ne sont peut-être que le témoin, à distance, des lésions initiales. Inversement on observe un cas d'élargissement précoce du régime sans dommage apparent. De plus d'une manière pragmatique, il est honnête de constater que le régime perd spontanément de sa rigueur à partir du moment où l'enfant est scolarisé, tant il est difficile d'exclure à tout prix tout le galactose de l'alimentation.

Cependant, pour être totalement objectif, il faut admettre que ces remarques reposent plus sur une impression clinique que sur des bases scientifiques nettes (notion de variant, notion de voies accessoires) et cela plus de 10 ans après que la question de la durée du régime ait été posée, et donc, par prudence, jusqu'à plus ample informé, on continuera de conseiller au delà de l'âge de 6 ans, un régime le plus strict possible, qui écarte au moins le lait et tous les laitages.

3 - Modalités de surveillance

Le rythme des consultations devrait être mensuel, comme pour tout nourrisson au cours de la première année, une fois que le régime a été entrepris. Cela assurerait un meilleur soutien psychologique des parents tout en permettant de donner des explications renouvelées concernant l'importance du régime.

Le dosage du galactose 1 phosphate érythrocytaire de l'enfant, après la période d'hospitalisation où le régime aura pu être équilibré, devra être mensuel, les 3 premiers mois. Cela nécessite que l'enfant soit vu en consultation hospitalière CHU car le prélèvement analysé dans un laboratoire spécialisé pose des problèmes de conservation. Le taux plafond habituellement admis sous régime est de 3 à 4 mg/100 ml, soit 0,10 à 0,15 mM/l de galactose

l phosphate. Les contrôles rapprochés sont justifiés par l'importance de la sévérité du régime dans cette phase capitale du développement cérébral.

Ultérieurement le relais sera pris par le pédiatre praticien, le recours à la consultation hospitalière (motivée par le dosage de galactose l phosphate), pourra être effectué 1 fois encore dans la première année, particulièrement lorsque le régime deviendra plus varié, puis annuellement.

L'étude régulière de la cytochimie urinaire comportant recherche de l'albuminurie et de la méliturie par clinitest et clinistix n'est pas indispensable car risquerait de donner une fausse sécurité.

Les explorations biologiques hépatiques ne nous paraissent pas non plus indispensables dans l'immédiat, car nous avons vu que la normalisation était constamment obtenue sous régime.

En cas d'atteinte cristallinienne l'examen à la L.A.F. sera effectué tous les mois pour s'assurer de sa disparition. En cas de non disparition au delà du 3e mois, nous avons vu que la régression complète ne pouvait guère être espérée, on devra alors prendre les dispositions nécessaires suffisamment précocement, tant l'intégrité visuelle est nécessaire au développement psychomoteur.

L'examen à la L.A.F. est inutile en cas d'absence d'atteinte oculaire initiale, sauf en cas de régime mal suivi, puisqu'on n'a pas vu apparaître de cataracte sous régime bien conduit les premières années.

Le développement psychomoteur de l'enfant devra être suivi régulièrement par le médecin praticien qui aura recours une fois par an à une équipe de psychologue pour évaluation plus précise du développement. Ceci peut paraître excessif mais permettra seul des études longitudinales plus précises qui n'ont pu être faites dans ce travail. De plus cela permettra de déceler rapidement des troubles de coordination et des troubles du langage justiciables d'une rééducation orthophonique, et d'aborder par l'intermédiaire du psychiatre les problèmes psychologiques souvent signalés.

4 - Prévention et conseil génétique

Un certain nombre de points méritent d'être rappelés aux parents lors des consultations :

Il nous paraît indispensable qu'un régime sans galactose soit observé par la mère en cas de deuxième grossesse. Il est capital qu'elle en soit informée.

A la naissance : il sera effectué un dosage de galactose 1 phosphate et de galactotransférase dans le sang du cordon, l'enfant sera mis à un lait sans galactose jusqu'à réception du résultat. Il n'est pas nécessaire que l'enfant soit hospitalisé, si l'examen clinique et le dosage de galactose 1 phosphate sont normaux.

Le diagnostic anténatal de l'affection est actuellement possible (10, 45, 19, 48) sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse, par utilisation du galactose 1 phosphate marqué et peut donc être proposé aux parents. Il est cependant nécessaire d'en préciser les limites d'indication en tenant compte de différents éléments de jugement : le risque lié à l'amniocentèse à la 17e semaine de grossesse, le principe et le risque de l'interruption de grossesse qui en découle en cas de résultat pathologique, l'espoir de voir un enfant galactosémique se développer normalement moyennant un régime dès la période de grossesse. Inversement le diagnostic anténatal permettra à des parents d'avoir un enfant indemne, s'ils étaient résolus à ne plus en avoir, tant que le risque demeurerait. L'indication de l'amniocentèse se posera donc pour la galactosémie dans des termes souvent différents pour d'autres affections génétiques et c'est là que des motivations personnelles des parents et le rôle d'information du médecin prendront toute leur valeur.

Ajoutons que la découverte d'un cas de galactosémie doit faire pratiquer une enquête familiale complète de façon à dépister les hétérozygotes. Il est logique de conseiller de faire pratiquer chez les futurs conjoints des hétérozygotes ainsi découverts un dosage de galactotransférase, vue la simplicité de l'examen, de façon à éliminer tout risque de galactosémie dans leur descendance.

Les enfants nés de mère galactosémique, signalés dans la littérature, sont hétérozygotes sains et ne présentent pas de malformation (51, 65).

Nous ne pouvons clore le chapitre de la prévention sans parler du dépistage néonatal de masse : ce dernier est effectué dans différents pays d'Europe et d'Amérique ainsi qu'au Japon et en Nouvelle Zélande et par différentes méthodes : GUTHRIE (25) spot test de BEUTLER (5), méthode utilisant la galactose deshydrogénase (24, 70, 56). Une expérience lyonnaise basé sur le spot test de BEUTLER avait vu le jour en 1969 (9, 14, 12). Les principales difficultés sont la rareté de l'affection 1/62 000 naissances selon la dernière estimation (44, 41, 40), mais surtout le déali de reconvocation souvent précédée par l'apparition des signes cliniques.

C O N C L U S I O N S

L'étude de 17 cas personnels et la revue de la littérature concernant l'avenir des enfants galactosémiques nous conduisent aux conclusions suivantes :

La régression totale des signes hépatiques et rénaux de la maladie sous régime excluant le galactose est habituellement observée.

Une régression totale de l'atteinte cristallinienne est encore possible si le galactose est exclu avant l'âge de 2 mois.

Le développement staturo-pondéral au cours du premier mois de régime est correct seulement dans la moitié des cas, il reste en moyenne un peu inférieur à la normale dans la première année, pour être sensiblement normal à distance.

Le développement intellectuel donne un niveau moyen de 85. On retient que malgré le caractère apparemment décevant et hétérogène des résultats à long terme il existe une possibilité indéniable d'obtenir un développement correct si l'exclusion du galactose a été précoce et si elle a été réalisée in utero.

Il faut souligner :

- . l'importance de la rigueur du régime au moins jusqu'à l'âge de 6 ans. Ultérieurement la prudence reste de rigueur tant que n'aura pas été faite la preuve de l'inocuité de l'apport en galactose.
- . l'importance que prennent les consultations régulières - à préférer aux courtes hospitalisations afin d'éviter le traumatisme psychologique - pour suivre ces enfants et informer leurs parents. On pourra ainsi :

- renouveler fréquemment les conseils de régime et s'assurer de sa rigueur par l'interrogatoire et le dosage de galactose 1 phosphate érythrocytaire.

- suivre l'évolution de chaque enfant en évaluant régulièrement son développement neuropsychique ce qui permettra des études longitudinales ultérieures plus précises.

- informer les parents, qui d'ailleurs le demandent, sur des sujets aussi divers que les dernières possibilités diététiques, l'importance de la rééducation notamment orthophonique, le caractère génétique de l'affection, les possibilités de diagnostic prénatal en précisant les limites de ses indications.

- oOo -

Vu, le Doyen de la Faculté
de Médecine LYON SUD

Le Président de la Thèse

Professeur J. NORMAND

Professeur M. JEUNE

Vu et Permis d'Imprimer

LYON, le 7 SEPT. 1978

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

Professeur D. GERMAIN

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ANDERSON E.P., KALCKAR H.M., KURAHASHI K. and ISSELBACHER K.J.
A specific enzymatic assay for the diagnosis of congenital galactosemia :
the consumption test.
J. lab. clin. Med. 50, 469, (1957).
- 2 - BAKER L., MELLMAN W., TEDESCO T.A. and SEGAL S.
Galactosemia : symptomatic and asymptomatic homozygotes in one negro
sibship.
J. Pediat. 68, 551 (1966).
- 3 - BERNHEIM, FRANCOIS, RUITTON-UGLIENGO
Mélituries non diabétiques.
XVe congrès de pédiatrie de langue française. (1955).
- 4 - BEUTLER E., BALUDA M.C., STURGEON P. and DAY R.
A new genetic abnormality resulting in galactose 1 phosphate uridyl.
transferase deficiency.
Lancet 1, 353 (1965).
- 5 - BEUTLER E. and BALUDA M.C.
A simple spot screening test for galactosemia.
J. lab. clin. Med. 68, 137 (1966).
- 6 - BEUTLER E. and BALUDA M.C.
Improved method for measuring galactose - 1 - phosphate uridyltrans
ferase activity of erythrocytes.
Clin. chim. Acta 13, 369 (1966).

- 7 - CALDERA et LEGER
Les troubles de l'hémostase dans la galactosémie congénitale.
Journées parisiennes de pédiatrie. p. 139 (Flammarion, Paris, 1972).
- 8 - CHACKO L.M., CHRISTIAN J.L. and NADLER H.C.
Unstable galactose -1- phosphate uridyltransferase : a new variant of galactosemia.
J. Ped. 78, 3, (1971).
- 9 - COLLOMBEL C., DORCHE C., KISSIN C., BALTASSAT P. et COTTE J.
Prévention par le dépistage automatique de trois maladies métaboliques : phénylcétonurie - galactosémie et déficit en G6PD.
Prod. Probl. Pharm. Fr. 8, 622 (1970).
- 10 - COLLOMBEL C. et COTTE J.
Diététique des anomalies héréditaires du métabolisme chez l'enfant.
SIMEP, Villeurbanne, 1, 139 (1972).
- 11 - CUATRECASAS P. and SEGAL S.
Galactose conversion to D. xylulose, an alternate route of galactose metabolism.
Science, 153, 549 (1966).
- 12 - DAVID M., DORCHE C., KISSIN C., DESSEMOND M., COTTE J. et JEUNE M.
Deux cas de double hétérozygotisme duarte galactosémique découverts par dépistage systématique.
Pédiatrie, LYON, 1, 91 (1971).
- 13 - DONNELL G.N., COLLADO M. and KOCH R.
Growth and developpment of children with galactosemia.
J. Pediat. 6, 836 (1961).

14 - DORCHE C.

Le dépistage systématique de la galactosémie et du déficit en G6PD
par les spots tests de fluorescence.

Thèse LYON (1969).

15 - DREYFUS J.C.

Galactosémie du nourrisson.

Journées parisiennes de pédiatrie. p 75, Flammarion, Paris (1953).

16 - DURAND P. et SEMACH F.

Formes tardives atténuées de galactosémie chez 2 frères.

Arch. franç. Pédiat. 12, 958 (1955).

17 - EGGERMONT E., HERS H.G.

Une nouvelle méthode de détection de la galactosémie congénitale.

Clin. chim. Acta 7, 437 (1962).

18 - ELLIS G., WILCOOK A.R., GOLDBERG P.M.

Expérience of routine live birth screening for galactosemia in a
british hospital, with emphasis on heterozygote detection.

Arch. Dis. Childh. 251, 34, (1972).

19 - FENSOM A.H., BENSON P.F., BLUNT S.

Prenatal diagnosis of galactosemia.

Brit. med. J. 5941, 386 (1974).

20 - FENSOM A.H., BENSON P.F.

Assay of galactose 1 phosphateuridyl transferase in cultured amniotic
cells from prenatal diagnosis of galactosemia.

Clin. chim. Acta 2, 189 (1975).

- 21 - FISCHLER K., DONNELL G.N., BERGREN W.R. and ROCH R.
Intellectual and personality development in children with galactosemia.
Pediatrics 3, 412 (1972).
- 22 - GENTIL, VALETTE, LEMONNIER et ALAGILLE
Etude du métabolisme glucidique au cours de la galactosémie congénitale.
Arch. franç. Pédiat. 23, 509 (1966).
- 23 - GOPPERT F.
Galaktosurie nach Milchzuckergabe bei angeborenem familiären,
chronischem leberleiden.
Berl. Klin. Wschr. 54, 473 (1917).
- 24 - GRENIER A., LABERGE C.
Rapid method for screening for galactosemia and galactokinase deficiency
by measuring galactose in whole blood spotted on paper.
Clin. Chem., 5, 463 (1973).
- 25 - GUTHRIE R.
Proceedings of international conference on Inborn errors of metabolism.
DUBROVNIK, 1966.
- 26 - HAMMERSEN G., LEVY H.L.
Starch gel electrophoresis for galactose -1- phosphate uridylyltransferase
applied to direct filter paper blood specimens.
Clin. chim. Acta, 3, 295 (1977).
- 27 - HASSAN
Le devenir des malades atteints de galactosémie congénitale.
Journées parisiennes de pédiatrie p. 249 - Flammarion, Paris (1969).

- 28 - HOLZEL A., KOMROWER G.M. and WILSON V.K.
Amino aciduria in galactosemia.
Brit. med. J. 1, 194 (1952).
- 29 - HOLZEL A., KOMROWER G.M. and SCHWARZ V.
Galactosemia.
Amer J. Med. 22, 703 (1957).
- 30 - HSIA D.Y.Y., WALKER F.A.
Variability in the clinical manifestations of galactosemia.
J. Pediat., 59, 872 (1961).
- 31 - HSIA D.Y.Y. Ed
Galactosemia,
Thomas Springfield (1969).
- 32 - INOUE T., TANNENBAUM M., HSIA D.Y.Y.
Identification of galactose -6- phosphate in galactosemic erythrocytes.
Nature, 193, 67 (1962).
- 33 - ISSELBACHER K.J.
Evidence for an accessory pathway of galactose metabolism in mammalian liver.
Science 126, 652 (1957).
- 34 - JAN J.E., WILSON R.A.
Unusual late neurological sequelae in galactosemia.
Develop. med. child. Neurol. 1, 72 (1973).
- 35 - KALCKAR H.M., ANDERSON E.P., ISSELBACHER K.J.
Galactosemia, a congenital defect in a nucleotide transferase.
Biochim. biophys. Acta, 20, 262 (1956).

- 36 - KIRKMAN H.N., MAXWELL E.S.
Enzymatic estimation of erythrocytic galactose -1- phosphate.
J. lab. clin. Med. 56, 161 (1960).
- 37 - KOMROWER G.M.
L'aminocidurie dans la galactosémie.
Arch. franç. Pediat. 10, 185 (1953).
- 38 - KOMROWER G.M., SCHWARZ V., HOLZEL A., GOLDBERG L.
A clinical and biochemical study of galactosemia : A possible
explanation of the nature of the biochemical lesion.
Arch. Dis. Childh. 31, 254 (1956).
- 39 - KOMROWER G.N. and LEE A.M.
Long term follow-up of galactosemia.
Arch. Dis. Childh. 45, 436 (1970)
- 40 - LEVY and HAMMERSEN :
Newborn screening for galactosemia and other galactose metabolic
defects.
J. Pediat. 6, 87 1 (1978).
- 41 - LYON I.C.T., CHAPMAN C.J., HOUSTON I.B., VEALE A.M.O.
Galactosemia estimated live birth incidence in New Zealand.
Humangenetik 1, 78 (1975).
- 42 - MASON H.H. and TURNER M.E.
Chronic galactemia.
Amer. J. Dis. Child. 50, 359 (1935).

- 43 - MATHAI C.K. and BEUTLER E.
Electrophoretic variant of galactose -1- phosphate uridyltransferase.
Science, 154, 1179 (1966).
- 44 - MELLMAN W.J., TEDESCO T.A. and FEIGL P.
Estimation of the gene frequency of the duarte variant of galactose
-1- phosphate uridyltransferase
Ann. hum. Genet. 32, 1 (1968).
- 45 - NADLER H.L.
Clinical variants of galactosemia.
Metabolism, 16, 419 (1967).
- 46 - Ng W.G. et al
An improved electrophoretic procedure for galactose -1- phosphate uridyl-
transferase : demonstration of multiple activity bands with the duarte
variant.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 37, 354 (1969).
- 47 - Ng W.G., BERGREN W.R., DONNELL G.N.
A new Variant of galactose -1- phosphate uridyl transferase in man :
The Los Angeles variant.
Ann. Hum. Genet. 37, 1 (1973).
- 48 - Ng W.G., DONNELL G.N., BERGREN W.R., ALFI O., GOLBUS M.S.
Prenatal diagnosis of galactosemia.
Clin. chim. Acta 3, 227 (1977).
- 49 - PAYNE W.W., PRANKARD T.A.J. and WOKES E.
Treatment of galactosemia.
Lancet 1, 336 (1960).

50 - VON REUSS

Zuckerausscheidung in Säuglingsalter.

Wien. Med. Wschr. 58, 799 (1908).

51 - ROE T.T., HALLATT J.G., DONNELL G.N., NG W.G.

Childbearing by a galactosemic woman.

J. Pediat. 6, 1026 (1971).

52 - ROGERS S., HOLZAPPLE P.G., MELLMAN W.J., SEGAL S.

Characteristics of galactose -1- phosphate uridyltransferase in intestinal mucosa of normal and galactosemic humans.

Metabolism 9, 701 (1970).

53 - SAUDUBRAY J.M. et Coll.

Groupe d'étude des maladies du métabolisme.

Réunion du 3 juin 1977 consacrée à la galactosémie - PARIS (1977).

54 - SCHAPIRA F. et al

Electrophoretic abnormality of galactose -1- phosphate uridyltransferase in galactosemia.

Biochem. Biophys. Res. Commun. 35, 451, (1969).

55 - SCHAUB J., REMBERGER K., ENDRES W., BREMER H.J.

Galactosemia with endogenous production of galactose 1 phosphate and with cystic fibrosis like appearance at autopsy.

Helv. paediat. Acta. 1, 67 (1976).

56 - SCHON R.

Erste Erfahrungen mit einem Galaktose. Schnelltest (Weidemann) bei Neugeborenen. Massen screening.

Wien, Klin. Wschr. 8, 274 (1976).

- 57 - SCHWARZ V., GOLDBERG L., KOMROWER G.M. and HOLZEL A.
Metabolic observations on the erythrocytes from cases of galactosemia.
Biochem. J. 59, XXII (1955).
- 58 - SCHWARZ V., HOLZEL A., KOMROWER G.M.
Lancet 1, 24 (1958).
- 59 - SEGAL S., BERNSTEIN H.
Observations on cataract formation in the newborn offspring of rats
fed a high galactose diet.
J. Pediat. 62, 363 (1963).
- 60 - SEGAL S., BLAIR A. and ROTH H.
The metabolism of galactose by patients with congenital galactosemia.
Amer. J. Med. 38, 62 (1965).
- 61 - SEGAL S., ROGERS S.
Human liver galactose -1- phosphateuridyl transeferase : Activity in the
negro galactosemic.
The society for pediatric Research, 40 th annual meeting programs and
abstracts p. 50 (1970).
- 62 - SEGAL S., ROGERS S., HOLZAPPLE P.G.
Liver galactose -1- phosphate uridyl transferase : activity in normal
and galactosemic subjects.
J. clin. Invest. 3, 500 (1971).
- 63 - SUN N.C., CHANG C.C., CHU E.M.Y.
Proc. nat. Acad. Sci. 9, 3483 (1974).
- 64 - TEDESCO T.A., DIAMOND R., ORKWISZENSKI et al.
Proc. Nat. Acad. Sci. 9, 3483 (1974).

- 65 - TEDESCO T.A., MORROW G.M., MELLMAN W.J.
Normal pregnancy and childbirth in a galactosemic woman.
J. Pediat. 6, 1159 (1972).
- 66 - THALHAMMER O., SCHEIBER V.
Untersuchung über die Häufigkeiten angeborener Stoffwechselanomalien
im Ost- and West Österreich.
Humangenetik 2, 145 (1972).
- 67 - TING W.K. and MANSEN R.G.
Uridine diphosphate galactose pyrophorylase from calf liver.
Proc. Soc. Exp. Biol. 127, 960 (1968).
- 68 - VANNAS A., HOGAN M.J., GOLBUS M.S., WOOD I.
Lens changes in a galactosemic fetus.
Amer. J. Ophtal. 4, 725 (1975).
- 69 - VARMA S.N., SCHWARZ V. and SIMPSON I.M.N.
The role of dietary lactose in the synthesis of brain galactolipids.
Biochem. J. 85, 546 (1962).
- 70 - WEIDEMANN G.
Screening - Test zum Nachweis einer Galaktosämie.
Z. klin. Chem. 6, 527 (1971).

